

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038451**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.08.30**

(21) Номер заявки  
**201990695**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.09.06**

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 491/107** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)

---

(54) **7-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-АРИЛ-НАФТИРИДИН-3-АМИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **16188728.6; 16202509.2**

(32) **2016.09.14; 2016.12.06**

(33) **EP**

(43) **2019.08.30**

(86) **PCT/EP2017/072339**

(87) **WO 2018/050510 2018.03.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;  
БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Теллер Хенрик, Факалопоулос  
Александрос, Боультадакис Арапинис  
Мелисса, Штрауб Александр, Тинель  
Ханна (DE), Брехманн Маркус  
(US), Виттвер Маттиас Беат (CH),  
Кульманн Максимилиан Андреас,  
Фройденбергер Тиль, Мондритцки  
Томас, Марквардт Тобиас (DE)**

(74) Представитель:  
**Беляева Е.Н. (BY)**

(56) **WO-A1-2005026165  
WO-A1-2010093341  
BOUZARD D. ET AL.:  
"FLUORONAPHTHYRIDINES AS  
ANTIBACTERIAL AGENTS. 4. ÖSYNTHESIS  
AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP  
OF 5-SUBSTITUTED-6-FLUORO-7-**

**(CYCLOALKILAMINO-)-1,4-DIHYDRO-4-  
OXO-1,8-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXYLIC  
ACIDS", JOURNAL OF MEDICINAL  
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,  
US, vol. 35, no. 3, 7 February 1992 (1992-02-07),  
pages 518-525, XP000563690, ISSN: 0022-2623,  
DOI: 10.1021/JM00081A013, table I; compounds 26,  
28**

**EP-A2-350733**

**CURT S. COOPER ET AL.: "Preparation and  
in vitro and in vivo evaluation of quinolones with  
selective activity against Gram-positive organisms",  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.  
35, no. 8, 1 April 1992 (1992-04-01), pages  
1392-1398, XP055312420, US, ISSN: 0022-2623,  
DOI: 10.1021/jm00086a007, table I; compound 25**

**DANIEL T.W. CHU ET AL.:**

**"Syntheses and antibacterial activity of  
novel 6-fluoro-7-(gem-disubstitutedpiperazin-1-yl)-  
quinolines", CANADIAN JOURNAL OF  
CHEMISTRY, vol. 70, no. 5, 1 May 1992  
(1992-05-01), pages 1328-1337, XP055312423, CA,  
ISSN: 0008-4042, DOI: 10.1139/v92-171, compounds  
12d, 12g, 12j**

**G. KLOPMAN ET AL.: "N-1-tert-butyl-  
substituted quinolones: in vitro anti-Mycobacterium  
avium activities and structure-activity relationship  
studies", ANTIMICROBIAL AGENTS AND  
CHEMOTHERAPY, vol. 40, no. 11, 1 November 1996  
(1996-11-01), pages 2637-2643, XP055312425, US,  
ISSN: 0066-4804, page 2639; compounds 52, 54**

**US-A-5496947**

**WO-A1-2005056552**

---

(57) Изобретение касается новых 7-замещенных 1-арил-нафтиридин-3-амидов карбоновых кислот, способов их получения, промежуточных соединений и их применения для получения соединений по изобретению, применения соединений по изобретению для приготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

---

**038451 B1**

**038451 B1**

Изобретение касается новых 7-замещенных 1-арил-нафтиридин-3-амидов карбоновых кислот, способов их получения, их применения в отдельности или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

Мускариновые рецепторы - это мембранные постоянные рецепторы, которые в качестве эндогенных лиганд связывают медиатор ацетилхолина (ACh) (ацетилхолиновых рецепторов), а также могут быть активированы мускарином. Эти G-протеин-связанные рецепторы присутствуют в виде пяти субтипов (M1-M5), которые экспримируются почти во всех тканях в человеческом организме. Они присутствуют как в центральной, так и в периферической нервной системе, а также во многих органах вегетативной нервной системы.

M2-тип (M2R) преимущественно экспримируется в сердце. На клеточном уровне стимуляция M2R агонистом ацетилхолином вызывает ингибицию аденилциклазы и активирование выпрямленного внутрь калиевого канала (IKACH-канал, GIRK англ.: G protein activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel; также Kir3.x). Таким образом увеличивается проходимость калия, что приводит к гиперполяризации мышечных клеток. В соответствии с этим клетки становятся менее деполяризуемыми, что приводит к негативно хронотропному и дромотропному воздействию, что снижает частоту сердечных сокращений. M2R является основным медиатором парасимпатического контроля сердечной функции, которая управляется блуждающим нервом. При этом правый блуждающий нерв через синусовые узлы уменьшает частоту сердечных сокращений, левый блуждающий нерв через атриовентрикулярные узлы (АВ-узлы) преимущественно увеличивает атриовентрикулярное время проведения. В общей сложности, по сравнению с симпатическим нервом влияние блуждающего нерва на частоту сердечных сокращений в покое сильнее. Таким образом, влияние стимуляции M2R противоположно влиянию бета-адренергической стимуляции.

Активирование M2-рецептора эндогенным агонистом ацетилхолином, а также таким синтетическим аналогом, как карбахол, оксотреморин-М или ипероксо (Schrage et al., *Biochem. Pharmacol.* 2014, 90(3), 307-319), осуществляется соединением агониста с так называемым ортостерическим местом переплетения рецептора и освобожденного, таким образом, изменения конформации рецептора или стабилизации активной конформации рецептора. К классическим агонистам рецептора мускарина природного происхождения, кроме эндогенного агониста ацетилхолина (ACh) относятся различные растительные алкалоиды, как ареколин, мускарин, а также пилокарпин (Neubig et al., *Pharmacol. Rev.*, 2003, 55, 597-606). Ортостерические места переплетения всех мускариновых рецепторов ацетилхолина эволюционно сильно сохранились и обнаруживают высокую гомологию последовательностей и структур между различными субтипами. Поэтому многие из известных агонистов являются неселективными по отношению к различным субтипам мускариновых рецепторов ацетилхолина (Kruse et al., *Mol. Pharmacol.*, 2013, 84(4), 528-540). M2R кроме ортостерического места переплетения также обнаруживает аллостерическое место переплетения (Gregory et al., *Current Neuropharmacol.*, 2007, 5(3), 157-167). Самым старым известным аллостерическим модулятором является галламин (Clark and Mitchelson, *Br. J. Pharmacol.*, 1976, 55, 323-331).

Аллостерические модуляторы значительно отличаются от классических, ортостерических лиганд. Сам аллостерический модулятор не оказывает прямого воздействия на активацию рецепторов. С помощью соединения аллостерического модулятора скорее наступает модуляция сродства соединения и/или эффективность ортостерических агонистов. Влияние аллостерического модулятора может развиваться только в присутствии эндогенного лиганда. Из этого следует пространственная и временная специфичность аллостерического влияния (Conn et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2009, 8, 41-54; Conn et al., *Nat. Rev. Drug. Disc.*, 2014, 13, 692-708). Кроме того, эффект аллостерического модулятора является самолимитирующим, если он в высоких концентрациях стабилизирует соединение агониста. Отсюда снова следует благоприятный надежный фармакологический профиль по сравнению с агонистами, так как токсичные эффекты условно ограничены активацией рецепторов (Christopoulos, *Mol. Pharmacol.*, 2014, 86, 463-478).

Называемое кооперативностью взаимное воздействие аллостерического и ортостерического лиганда относительно сродства и собственной активности определяется двумя лигандами. В случае положительного аллостерического модулятора M2R усиливаются эффекты ACh (ортостерический лиганд) (положительная кооперативность). На основе их способности модулировать конформации рецепторов в присутствии ортостерического лиганда аллостерические лиганды могут вызывать тонкую настройку фармакологических эффектов (Wang et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 2009, 331, 340-348). Исходя из этого, в случае положительного аллостерического модулятора M2R ожидается предпочтительный профиль действия, пониженный риск побочных явлений и инсерция для развития подтип-селективных лиганд по сравнению с полными агонистами.

О положительно аллостерическом M4R и M2R-лиганде LY2119620 (3-амино-5-хлор-N-циклопропил-4-метил-6-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиде) свидетельствует кристаллическая структура в комплексе с M2R. Аллостерическое место соединения M2R находится рядом, но четко отделено от ортостерического места соединения и по сравнению с другими мускариновыми субтипами рецепторов показывает незначительную стабилизацию или обнаруживает больше отличий последовательностей (Kruse et al., *Nature*, 2013, 504, 101-106). LY2119620 описан

как неселективный M2R/M4R положительно аллостерический модулятор (Croy et al., *Molecular Pharmacology*, July 2014, 86, 1, 106-115; Schober et al., *Molecular Pharmacology*, July 2014, 86, 1, 116-123).

M2R, как компонент автономной нервной системы, играет важную роль в патогенезе и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Автономный дисбаланс отличается парасимпатическим ослаблением (ослаблением блуждающего нерва) и доминирование симпатической нервной системы тесно связано с повышением уровня заболеваемости и смертности. Клиническое и прогностическое значение автономного дисбаланса в достаточной мере задокументировано в различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, включая сердечную недостаточность, нарушение сердечного ритма, ишемию/реперфузию (I/R), гипертензию (He et al., *Br. J. Pharmacol.* 2014, Epub) и хронические заболевания почек (Ranpuria et al., *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008, 23(2), 444-449). У пациентов с такими коморбидностями, как диабет, автономный дисбаланс может повышать уровень заболеваемости и смертности (Vinik et al., *Diabet Med.*, 2011, 28(6), 643-651). Такие нарушения функций барорецепторных рефлексов, как гипертонический криз или нестабильность высокого кровяного давления, часто сопровождают острую фазу ишемического или геморрагического паралича в качестве признака нарушения автономной нервной системы (Sykora et al., *Stroke*, 2009, 40(12), 678-682).

Наблюдаемая часто коморбидность между сердечно-сосудистыми и психическими заболеваниями, как между сердечной недостаточностью и депрессией, по всей вероятности, основана на общих патомеханизмах, которые сопровождаются автономным дисбалансом (Halaris et al., *Mod Trends*, 2013, 28, 144-161). Хронический стресс сдвигает гомеостатическое равновесие автономной нервной системы. Пониженная парасимпатикотония приводит к провоспалительному состоянию, причем ухудшается регуляция медиаторов, в частности серотонинергическая передача. С автономной дисрегуляцией связаны также и другие психические заболевания, как, например, нарушения дефицита внимания/гиперактивности (ADHS), которые отличаются расторможенностью, недостаточным эмоциональным самоконтролем, невнимательностью и гиперактивностью (Rash and Aguirre-Camacho, *Atten Defic Hyperact Disord.*, 2012, 4(4), 167-177).

Поэтому усиление парасимпатической активности положительным аллостерическим модулятором, включая ожидаемые противовоспалительные эффекты, увеличение содержания монооксида азота (NO), регуляцию восстановительно-окислительного состояния, улучшение митохондриальной функции и регуляцию кальция, могут представлять новый принцип лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Существует множество указаний для принятия во внимание модуляции парасимпатической активности в качестве потенциальной цели лечения при хронической сердечной недостаточности. Стимуляция блуждающего нерва у собак, которые перенесли инфаркт миокарда, смогла значительно уменьшить частоту новых случаев заболевания и внезапных сердечных смертей, а также уменьшить смертность крыс с хронической сердечной недостаточностью (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2014, 7(3), 310-320). На модели собак с сердечной недостаточностью (LVEF 35%) с имплантированным стимулятором блуждающего нерва смогли доказать, что в лечебной группе по сравнению с контрольной наступило значительное улучшение левожелудочковой фракции выброса (LVEF) и уменьшение конечно-диастолического и диастолического объема (LVESV; LVEDV), а также значительное сокращение частоты сердечных сокращений в течение 3 месяцев. Описанный эффект VNS был дополнением к введению бета-блокаторов (De Ferrari, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2014, 7(3), 310-320). Уровень плазмы для TNF- $\alpha$  и IL-6, а также их миокардиальной экспрессии белков можно понизить на этой модели животных с помощью стимуляции блуждающего нерва, что говорит о том, что укрепление парасимпатической нервной системы кроме воздействия на LV-реконструкцию также оказывает положительное действие на провоспалительный цитокин.

Тем временем, основываясь на экспериментальных доклинических данных, провели первые клинические исследования для вагусной стимуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, как уже описывалось при лечении эпилепсии и депрессии. Эффект укрепления парасимпатической нервной системы с помощью прямой стимуляции блуждающего нерва (VNS) был установлен во время раннего исследования наблюдением 32 пациентов с левожелудочковой (LV) систолической дисфункцией, причем результаты указывают на то, что раздражение блуждающего нерва оказывает положительное воздействие на качество жизни, способность переносить физическую нагрузку и LV-реконструкцию (De Ferrari G.M. et al., *Eur. Heart J.*, 2011, 32, 847-855). В мультицентрическом технико-экономическом открытом техническом исследовании ANTHEM-HF дополнительно к стандартному лечению проверили надежность, совместимость и эффективность стимуляции блуждающего нерва у пациентов с хронической стабильной, симптоматической сердечной недостаточностью с сокращенной фракцией выброса (HFrEF) (Premchand R.K. et al., *J. Card. Fail.*, 2014, 20(11), 808-816). Применяемая в этом исследовании непрерывная стимуляция блуждающего нерва привела к улучшению фракции выброса, нестабильности частоты сердечных сокращений, NYHA-класса и качества жизни. Первые клинические исследования с контрольной группой плацебо NECTAR-HF напротив не показали значительного воздействия стимуляции блуждающего нерва на сердечную функцию HF пациентов через 6 месяцев (Zannad et al., *Eur. Heart J.*, 2015, 36(7), 425-433), смогли только улучшить качество жизни. Исследования INOVATE-HF с 650 HF пациентами не смогли показать результата этого лечения в отношении уровня смертности и госпитализации. (Gold et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, Mar 29. pii: S0735-1097(16)32404-4. doi:

10.1016/j.jacc.2016.03.525). Качество жизни и дистанция спортивной ходьбы смогли быть значительно улучшены.

Кроме риска инфекции и потенциальных рисков хирургического вмешательства, терапия с помощью электростимуляции блуждающего нерва ограничивается такими побочными эффектами, как дисфония, кашель и боли во рту и глотке (Premchand R.K. et al., *J. Card. Fail.*, 2014, 20(11), 808-816). Медикаментозное укрепление парасимпатической нервной системы с помощью прямого воздействия на M2R может представлять собой новый вариант терапии.

Мерцание предсердий - это наиболее часто встречающееся, стойкое нарушение сердечного ритма, которое усиливается с возрастом (Chen et al., *Circ. Res.*, 2014, 114(9), 1500-1515). Мерцание предсердий и сердечная недостаточность часто сопутствуют и усиливают друг друга. Таким образом, мерцание предсердий усиливается при клинической степени тяжести сердечной недостаточности (Maisel and Stevenson, *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91, (suppl) 2D-8D). Клинические данные свидетельствуют, что пациенты, у которых сердечная недостаточность сопровождается мерцанием предсердий, имеют плохой прогноз. Как летальность (общая летальность, внезапная смерть и отказ сердца), так и смертность (госпитализация) у этой группы пациентов оказались значительно повышены.

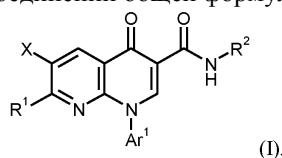
Во время терапии мерцания предсердий различают две стратегии лечения: так называемый контроль частоты сокращений сердца с установкой и по возможности нормализацией частоты сокращения желудочков в рамках мерцания предсердий и так называемый контроль ритма, который содержит мероприятия по установлению или сохранению синусового ритма. Эффективное лечение состоит из комбинации немедикаментозных, а также медикаментозных или инвазивных методов (Levalter T., *Fortbildungsprogramm Pharmazie*, 2011, 5, 106-127).

Для медикаментозного контроля ритма после дефибрилляции сердца применяют бета-блокаторы, антиаритмические средства класса I и класса III в соответствии с основным сердечным заболеванием и согласно ограничениям левожелудочковой насосной функции. Пациентам с непрерывным мерцанием предсердий, а также малосимптомным (чаще всего пациентам более старшего возраста) пациентам с персистирующим или пароксизмальным мерцанием предсердий в качестве лечения часто выбирают только контроль частоты сокращений с сохранением мерцания предсердий. Первично применяют лекарства, которые оказывают влияние на рефрактерный период или объем AV-узлов. Этого воздействия можно принципиально достичь с помощью стимуляции M2R, который физиологически в этом месте играет главную роль, например, с помощью положительного аллостерического модулятора. До сих пор имеются в распоряжении бета-блокаторы, дигиталис, антагонисты кальция, а также в отдельных случаях амиодарон, которые индивидуально принимают, учитывая образ жизни, основное сердечное заболевание или возможные сопутствующие заболевания. Однако, в частности, у пациентов со сниженной левожелудочковой насосной функцией и более тяжелой формой сердечной недостаточности возможности медикаментозной терапии являются ограниченными. Этой группе пациентов противопоказаны антагонисты кальция. Терапия дигоксидом приводит, как показали новейшие исследования, к увеличению уровня смертности пациентов с мерцанием предсердий (Leong-Sit and Tang, *Curr. Opin. Cardiol.*, 2015, Epub). Метаанализ показал отсутствие эффективности бета-блокаторов у пациентов с мерцанием предсердий и сердечной недостаточностью (Leong-Sit and Tang, *Curr. Opin. Cardiol.*, 2015, Epub). Поэтому медицинская потребность в новых эффективных и надежных способах терапии для контроля частоты сокращений сердца достаточно высока. Этого можно было бы достигнуть с помощью медикаментозной стимуляции M2R.

Задачей данного изобретения является идентификация и предоставление новых веществ, которые представляют собой сильные, позитивно аллостерические модуляторы мускаринового M2 рецептора и которые являются пригодными для лечения и/или профилактики, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

1-Бензил-замещенные 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты в качестве аллостерических модуляторов M1-мускаринового рецептора для лечения таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и шизофрения, описаны в (Scammells et al., *ACS Chem. Neurosci.*, 2013, 4(7), 1026-1048; Mistry et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56, 5151-5172.). Также из EP 0945435 B1 известны производные пиридонкарбоновой кислоты, которые также имеют антибактериальную активность. В WO 2002/085886-A2, WO 2003/050107-A1 и WO 2005/026145-A2 представлены производные 7-пиперидино-замещенной хинолон-карбоновой кислоты, а также в WO 2005/026165-A1 и WO 2005/049602-A1 представлены различные производные 7-пирролидин-замещенной хинолон-карбоновой кислоты, а также в EP 1650192-A1 описаны специальные производные 7-азетидинил-хинолон-карбоновой кислоты с антимикробной/антибактериальной активностью. Из WO 2005/009971-A1 и JP 2005012561 известны производные хинолона, которые можно применять в качестве блокаторов агрегации тромбоцитов. В WO 2015/189560-A1 описаны производные 1,4-дигидрохинолина как агонисты NPRC для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Производные хинолон-карбоновой кислоты как MCT-модуляторы описаны в WO 2016/081464-A1, в частности, для лечения опухолевых заболеваний и воспалительных процессов.

Настоящее изобретение касается соединений общей формулы (I)



в которой X означает галоген,

R<sup>1</sup> означает водород,  
или означает -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

где R<sup>4</sup> означает водород, метил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидроксилом или до трех раз фтором, и

R<sup>5</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, 3-6-членный насыщенный гетероцикл или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероцикл могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, метилом, дифторметилом, трифторметилом, гидроксилом, гидроксикарбонилем, оксо, метокси, дифторметокси, трифторметокси, циано и далее до четырех раз фтором, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 3-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> в качестве кольцевого члена, причем 3-6-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксила, гидроксикарбонила, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкиламинокарбонилем, -NHC(=O)R<sup>14A</sup>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>14B</sup>, OC(=O)R<sup>15</sup>, и далее до четырех раз фтором,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси и до четырех раз фтором,

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> независимо друг от друга представляют собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил или циклопропил,

R<sup>15</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

R<sup>6B</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, циклопропил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, метоксиметил или трифторметоксиметил,

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или до четырех раз замещенный фтором (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может быть замещен амина, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и до пяти раз фтором,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси может быть замещен до пяти раз фтором,

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -C(R<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>)-(C(R<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>))<sub>m</sub>-, где m представляет собой 0 или 1,

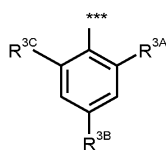
R<sup>8A</sup> представляет собой водород или метил,

R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил, трифторметил, пентафторэтил или трифторметоксиметил,

R<sup>9A</sup> и R<sup>9B</sup> независимо друг от друга представляют собой водород или метил,

Ar<sup>2</sup> означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом, или означает 5-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл или гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> в качестве кольцевого члена, причем 5-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл или гетероцикл могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, трифторметилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонилем и далее до четырех раз фтором,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

R<sup>3A</sup> означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>3B</sup> означает водород или фтор,

$R^{3C}$  означает водород, фтор, хлор или метил, или означает пиридиновое кольцо, связанное с атомом углерода кольца, причем пиридиновое кольцо может быть замещено один или два раза фтором, хлором, циано, метилом или трифторметилом, а также их N-оксидов, солей, сольватов, солей N-оксидов и сольватов N-оксидов и солей.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, охватываемые формулой (I) соединения следующих названных формул и их соли, сольваты и сольваты солей, а также охватываемые формулой (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, сольваты и сольваты солей, насколько в случае названных в последующем охватываемых формулой (I) соединений речь уже не идет о солях, сольватах и сольватах солей.

Соединениями согласно изобретению также являются N-оксиды соединений формулы (I), а также их соли, сольваты и сольваты солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению, а также соли, которые сами не пригодны для фармацевтического применения, однако их можно использовать, например, для изолирования, очистки или хранения соединений согласно изобретению.

Пригодная фармацевтически приемлемая соль соединений данного изобретения может, например, означать кислотно-аддитивную соль соединения данного изобретения с основным атомом азота в цепи или кольце, как кислотно-аддитивную соль с неорганической кислотой или "минеральной кислотой", например соляной кислотой, бромводородной кислотой, йодводородной кислотой, серной кислотой, сульфаминовой кислотой, пироксеновой кислотой, фосфорной кислотой или азотной кислотой, или с органической кислотой, как, например, муравьиной кислотой, уксусной кислотой, ацетоуксусной кислотой, пировиноградной кислотой, трифторуксусной кислотой, пропионовой кислотой, масляной кислотой, гексановой кислотой, гептановой кислотой, ундекановой кислотой, лауриловой кислотой, бензойной кислотой, салициловой кислотой, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислотой, камфорной кислотой, коричной кислотой, циклопентанпропионовой кислотой, диглюконовой кислотой, 3-гидрокси-2-нафтоевой кислотой, никотиновой кислотой, эмбоновой кислотой, пектиновой кислотой, 3-фенилпропионовой кислотой, пивалиновой кислотой, 2-гидрокси-этансульфонокислотой, итаконовой кислотой, трифторметансульфонокислотой, додецилсерной кислотой, этансульфонокислотой, бензолсульфонокислотой, паратолуолсульфонокислотой, метансульфонокислотой, 2-нафталин-сульфонокислотой, нафталиндисульфоновой кислотой, камфорсульфонокислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, стеариновой кислотой, молочной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, адипиновой кислотой, альгиновой кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, D-глюконовой кислотой, миндальной кислотой, аскорбиновой кислотой, глюкогептановой кислотой, глицерофосфорной кислотой, аспарагиновой кислотой, сульфосалициловой или тиоциановой кислотой.

Кроме того, другой пригодной фармацевтически приемлемой солью кислотного соединения данного изобретения является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия, или цинка, или аммония, которая является производной от аммиака или органического первичного, вторичного или третичного амина с 1-20 атомами углерода, как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, три(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония с 1-20 атомами углерода, как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Далее специалисту известно, что кислотно-аддитивные соли испрашиваемых соединений можно получить замещением соединений соответствующими неорганическими или органическими кислотами несколькими известными способами. Альтернативно можно получить соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно изобретению с помощью замещения соединений согласно изобретению соответствующими основаниями с помощью известных способов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений данного изобретения в виде отдельных солей или смеси этих солей в любом соотношении.

Если в данном тексте, в частности в экспериментальной части, для синтеза промежуточных продуктов и примеров данного изобретения названы соединения в виде солей с соответствующим основанием или солью, то точный стехиометрический состав формы соли, которая была получена с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен. Если не указано другого, то добавление к химическим названиям или структурным формулам, которые относятся к соли, как, например, "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль" или "x HCl", "x CF<sub>3</sub>COOH", "x Na<sup>+</sup>" означают форму соли, причем стехиометрия этой соли не указана. Это относится к тем случаям, в которых промежуточные продукты синтеза или соединения примеров или их соли были получены с помо-

щью описанных способов получения или очистки в виде сольватов, например в виде гидратов.

Сольватами в рамках изобретения обозначают такие формы соединений согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс с молекулами растворителя. Гидраты являются особой формой сольватов, в которой осуществляется согласование с водой. В качестве сольватов в рамках данного изобретения предпочтительными являются гидраты.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереоизомеры, включая атропические изомеры). Поэтому настоящее изобретение содержит энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси. Из таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров можно изолировать стереоизомерные единичные компоненты известным способом. Для этого предпочтительно применяют хроматографический способ, в частности ВЭЖХ-хроматографию ахиральных или хиральных фаз разделения. В случае применения карбоновой кислоты в качестве промежуточного или конечного продукта также альтернативно можно проводить разделение через диастереоизометрическую соль с помощью хиральных аминных оснований.

В рамках данного изобретения понятие "без энантиомеров" следует понимать таким образом, что упомянутое соединение относительно абсолютной конфигурации хирального центра присутствует в энантиомерном избытке более 95%, предпочтительно более 98%. Энантиомерный избыток (англ. enantiomeric excess, ee-значение) рассчитывают при этом расшифровкой хроматограммы ВЭЖХ-анализа на хиральной фазе по следующей формулы:

$$ee = \left| \frac{\text{Энантиомер 1 (процент площади)} - \text{Энантиомер 2 (процент площади)}}{\text{Энантиомер 1 (процент площади)} + \text{Энантиомер 2 (процент площади)}} \right| \times 100 \%$$

Поскольку соединения согласно изобретению могут встречаться в таутомерных формах, то настоящее изобретение содержит все таутомерные формы.

Настоящее изобретение также содержит все пригодные изотопные варианты соединений согласно изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно изобретению здесь понимают соединение, в котором, по меньшей мере, один атом внутри соединения согласно изобретению меняют на другой атом с одинаковым порядковым номером, однако с другой атомной массой с обычной или встречающейся преобладающей в природе атомной массой ("ненатуральный компонент"). Под выражением "ненатуральный компонент" следует понимать компоненты такого изотопа, которые присутствуют в большем количестве, чем распространенные в природе. Применяемая в этом контексте распространенность изотопов в природе описана в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998. Примерами изотопов, которые можно включать в соединение согласно изобретению, являются такие как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Определенные изотопные варианты соединения согласно изобретению, как, в частности, те, в которых присоединяют один или несколько радиоактивных изотопов, могут приносить пользу, например, для исследования механизма действия или распределения биологически активного вещества в организме; по причине сравнительно легкого получения и обнаружения для этого пригодны соединения, отмеченные  $^3\text{H}$ - или  $^{14}\text{C}$ -изотопами. Исходя из этого введение изотопов, как, например, дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как, например, к увеличению периода полураспада в организме или к сокращению необходимой действующей дозы; поэтому такие модификации соединений согласно изобретению, при необходимости, также могут представлять предпочтительную форму выполнения данного изобретения. Принимая во внимание лечение и/или профилактику указанных здесь расстройств, изотопические варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты общей формулы (I), в который встраивают один или несколько радиоактивных изотопов, как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , используют, например, при исследованиях по распределению лекарственных веществ и/или субстрата. Из-за их легкой встраиваемости и обнаруживаемости эти изотопы являются особенно предпочтительными. В соединение общей формулы (I) можно встраивать изотопы, излучающие позитроны, как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ . Эти изотопические варианты соединений формулы (I) пригодны для применения при медицинской визуализации *in vivo*. Содержащие дейтерий или  $^{13}\text{C}$  соединения общей формулы (I) можно применять в рамках доклинических и клинических исследований при анализах масс-спектрометрии (H.J. Leis et al., Surg. Org. Chem., 1998, 2, 131). Изотопные варианты соединений согласно изобретению также можно получать обычными, известными специалисту способами, так, например, ниже описанными способами и далее продемонстрированными в описанных примерах выполнения способами, в то время как при этом используют соответствующие изотопные модификации реактивов и/или исходных соединений.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в общем, можно получать с помощью способов, известных специалисту, как представлено на описанных здесь схемах и/или в примерах, с помощью замещения реакции изотопическим вариантом реакции, предпочтительно реакцией, содержащей дейтерий. В зависимости от желаемого места дейтеризации в некоторых случаях можно встраивать дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  или непосредственно сразу в соединения, или в реакции, которые можно применять для синтеза

подобных соединений (Esaki et al., *Tempahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052). Полезным реагентом для встраивания дейтерия в молекулу также является газ дейтерия. Быстрым способом встраивания дейтерия является каталитическая дейтеризация олефиновых соединений (H.J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J.R. Morandi et al., *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) и ацетиленовых соединений (N.H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865). Для прямого обмена водорода на дейтерий в углеводородах, содержащих функциональные группы, также можно использовать металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газа дейтерия (J.G. Atkinson et al., US-Patent 3966781). Различные, содержащие дейтерий реагенты и компоненты для синтеза имеются в торговле, представленные такими фирмами, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Йорк, США. Другая информация относительно существующих технологий обмена дейтерий-водород находится, например, в Hanzlik et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3992-3997; R.P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 160, 844; P.J. Reider et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman et al., *Carcinogenesis*, 1993, 16(4), 683-688; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun et al., WO 2012/112363.

Понятие "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" означает соединение общей формулы (I), в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которой повторяемость дейтерия в каждой его позиции соединения общей формулы (I) выше, чем естественная повторяемость дейтерия, которая составляет примерно 0,015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) повторяемость дейтерия в каждой его позиции выше чем 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 или 80%, предпочтительно выше чем 90, 95, 96 или 97%, еще более предпочтительно выше 98 или 99% в этой позиции или этих позициях. Это означает, что повторяемость дейтерия в каждой его позиции не зависит от повторяемости дейтерия в другой позиции дейтерия.

С помощью селективного встраивания одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) можно изменять физико-химические свойства (как, например, кислотность [A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 55, 2759; C.L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], основность [C.L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C.L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C.L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], липофилию [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) и/или профиль обмена веществ молекулы и изменять соотношение основного соединения к метаболитам или образовавшемуся количеству метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и поэтому являются предпочтительными при определенных условиях. О снижении скорости обмена веществ и изменении обмена веществ, из-за которого меняется соотношение метаболитов, написано в (D.J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A.E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Эти изменения экспозиции по отношению к основному соединению и метаболитам могут иметь важные последствия для фармакодинамики, совместности и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях с помощью соли дейтерия уменьшается или прекращается образование нежелательных или токсичных метаболитов и усиливается образование желательных метаболитов (например, невирапин: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht et al., *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В некоторых случаях основной эффект дейтеризации состоит в том, чтобы снижать скорость системного клиренса. Из-за этого увеличивается период полувыведения соединения. К потенциальным биологическим преимуществам относятся возможность сохранения аналогичной системной экспозиции с низким максимальным высоким уровнем концентрации и повышенным минимальным уровнем концентрации. В зависимости от отношений фармакокинетики/фармакодинамики соответствующего соединения это может привести к незначительным побочным действиям и повышенной эффективности. Примером этого эффекта дейтерия является индиплон (A.J. Morales et al., Abstract 285, The 15<sup>th</sup> North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, 12.-16. October, 2008), ML-337 (C.J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) и оданацитиб (K. Kassahun et al., WO 2012/112363). Сообщается и о других случаях, в которых невысокие скорости обмена веществ приводят к увеличению экспозиции лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Лекарства с дейтерием, которые обнаруживают эти эффекты, могут иметь незначительные требования к дозировкам (например, незначительное количество доз или низкое дозирование для достижения желаемого результата) и/или приводить к незначительным нагрузкам метаболитов.

Соединения общей формулы (I) могут обнаруживать много потенциальных позиций воздействия для метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и профиль обмена веществ можно выбирать содержащие дейтерий соединения общей формулы (I) с определенным образом одного или нескольких видов обмена дейтерий-водород. В частности, атом/атомы дейтерия содержащих дейтерий соединений общей формулы (I) связаны с атомом углерода и/или стоят/стоят в позициях соединения общей формулы (I), которые означают позиции воздействия для энзимов



обмена веществ, как, например, цитохром P<sub>450</sub>.

В рамках данного изобретения заместители, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения.

Алкил сам по себе и частицы "алк" и "алкил" в алкокси, алкилсульфониле, алкиламинокарбонилоси и алкоксикарбониле означают линейный или разветвленный алкильный остаток, как правило, с 1-6, предпочтительно 1-4 или 1-3 атомами углерода, например и предпочтительно, означает метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил (2-метил-проп-1-ил), н-пентил и н-гексил.

Алкокси, например и предпочтительно, означает метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет-бутокси, н-пентокси и н-гексокси.

Алкиламинокарбонилоси означает алкиламинокарбонилосильный остаток с одним или двумя (выбранными независимо друг от друга) заместителями алкила. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Алкиламинокарбонилоси означает, например, моноалкиламинокарбонилоси-остаток с 1-3 атомами углерода или диалкиламинокарбонилоси-остаток соответственно с 1-3 атомами углерода на алкильный заместитель. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метиламинокарбонилоси, этиламинокарбонилоси, н-пропиламинокарбонилоси, изопропиламинокарбонилоси, трет-бутиламинокарбонилоси, н-пентиламинокарбонилоси, н-гексиламинокарбонилоси, N,N-диметиламинокарбонилоси, N,N-диэтиламинокарбонилоси, N-этил-N-метиламинокарбонилоси, N-метил-N-н-пропиламинокарбонилоси, N-изопропил-N-н-пропиламинокарбонилоси, N-трет-бутил-N-метиламинокарбонил, N-этил-N-н-пентиламинокарбонил и N-н-гексил-N-метиламинокарбонилоси.

Алкилсульфонил в рамках изобретения означает с прямой или разветвленной цепью алкильный остаток с 1-4 атомами углерода, связанный сульфониальной группой. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: метилсульфонил, этилсульфонил, н-пропилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

Алкоксикарбонил, например и предпочтительно, означает метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Карбоцикл в рамках изобретения означает моно-, поли- или спироциклический, предпочтительно моно-, или бициклический насыщенный карбоцикл с 3-6 кольцевыми атомами. Моноциклический, насыщенный карбоцикл называют синонимом циклоалкил. Например, должны быть названы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептенил, циклогептаденил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, трицикло[3.3.1.1.3,7]децил.

Предпочтительно означает моноциклический циклоалкил с 3-5 атомами углерода, например и предпочтительно, должны быть названы циклопропил, циклобутил, циклопентил, бицикло[2.2.1]гептил, или бицикло[1.1.1]пент-1-ил.

Гетероцикл означает моно-, поли- или спироциклический, предпочтительно моно-, би- или спироциклический, неароматический гетероциклический остаток, как правило, с 3 -10 кольцевыми атомами и содержащий до 3, предпочтительно до 2 гетероатомов и/или гетерогрупп из ряда N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Бициклические спироциклические гетероциклические остатки в значении данного изобретения должны быть охвачены определением бициклического гетероцикла. Гетероциклические остатки могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Предпочтительными являются 4-6-членные моноциклические насыщенные гетероциклические остатки с одним атомом азота, как, например, остатки с другим гетероатомом из ряда N или O, а также 6-7-членные би- или спироциклические насыщенные гетероциклические остатки с одним атомом азота. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы: азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, имидазолидинил, морфолинил, тетрагидропиримидин, азабицикло[3.1.0]гексил, азаспиро[2.4]гептил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил.

Галоген означает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно означает фтор и хлор.

В формуле группы, где есть R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup> или L<sup>1</sup>, конечная точка линии, на которой стоит значок #<sup>1</sup>; \*, \*\* и \*\*\*, означает не атом углерода или, например, не CH<sub>2</sub>-группу, а компонент соединения с соответственно обозначенным атомом, с которым связаны R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup> или L<sup>1</sup>.

Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. В рамках данного изобретения для всех остатков, которые встречаются несколько раз, действительным является то, что их значение является независимым друг от друга. Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. Предпочтительным является замещение одним или двумя, или тремя одинаковыми или различными заместителями.

В настоящем изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, сдерживание или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятия "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использовать-

ся как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, может быть полным или частичным.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

X означает фтор, хлор или бром,

R<sup>1</sup> означает водород,

или означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

где R<sup>4</sup> означает водород, метил или этил и R<sup>5</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, до четырех раз замещенный фтором, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил может быть замещен гидроксилом, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенный 4-6-членный моноциклический или 6-9-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N и/или O в качестве кольцевого члена, причем 4-6-членный моноциклический и 6-9-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксила, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкиламинокарбонилокси, -OC(=O)R<sup>15</sup>, и далее до четырех раз фтором,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси и до четырех раз фтором,

R<sup>15</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

R<sup>6B</sup> означает метил, этил, изопропил, циклопропил, монофторметил, дифторметил, или трифторметил,

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, до пяти раз замещенный фтором, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, до четырех раз замещенный фтором, метоксиметил или трифторметоксиметил,

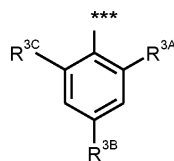
L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>-,

где R<sup>8A</sup> представляет собой водород,

R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил, трифторметил, пентафторэтил или трифторметоксиметил,

Ar<sup>2</sup> означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором или хлором, или означает 5-7-членный бициклический карбоцикл или 5-6-членный моноциклический гетероцикл, который содержит атом азота в качестве кольцевого члена, причем 5-7-членный бициклический карбоцикл или 5-6-членный моноциклический гетероцикл соответственно могут быть замещены (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонилем и далее до четырех раз фтором,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

R<sup>3A</sup> означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>3B</sup> означает водород или фтор,

R<sup>3C</sup> означает водород, фтор, хлор или метил,

или означает пиридиновое кольцо, связанное с атомом углерода кольца, причем пиридиновое кольцо может быть замещено один или два раза фтором, хлором или циано,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

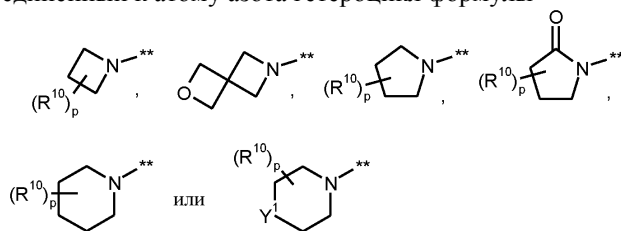
X означает фтор, хлор или бром,

R<sup>1</sup> означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

где R<sup>4</sup> означает метил или этил, и

R<sup>5</sup> означает метил, 2-гидроксиэтил или 2-гидроксипропил,

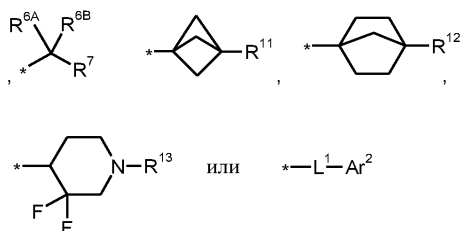
или означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,  
 $R^{10}$  представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,  
 $p$  представляет собой число 0, 1 или 2,  
 причем в случае, когда заместители  $R^{10}$  встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными,

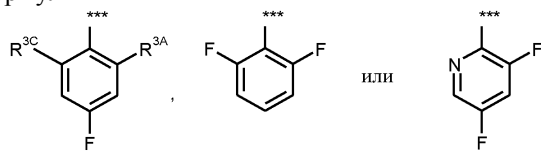
$Y^1$  представляет собой -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- или -O-,

$R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,  
 $R^{6A}$  означает водород, метил или этил,  
 $R^{6B}$  означает метил, этил, трифторметил, изопропил или циклопропил,  
 $R^7$  означает метил, этил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, изопропил, изобутил, метоксиметил, трифтор-метоксиметил или циклопропил,  
 $R^{11}$  означает водород,  
 $R^{12}$  означает метоксикарбонил,  
 $R^{13}$  означает водород или трет-бутоксикарбонил,  
 $L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{8A}R^{8B}-$ ,  
 где  $R^{8A}$  представляет собой водород,  
 $R^{8B}$  представляет собой водород, метил или трифторметил,  
 $Ar^2$  означает фенил, причем фенил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором или хлором,

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

$R^{3A}$  означает фтор или хлор, и

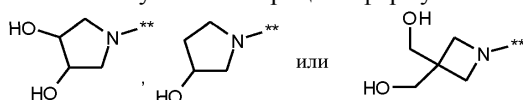
$R^{3C}$  означает водород или фтор,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

В высшей степени предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

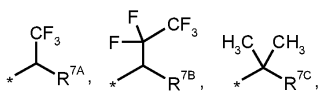
X означает фтор,

$R^1$  означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

$R^2$  означает группу формулы



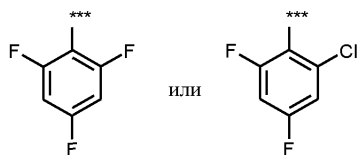
где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>7A</sup> означает трифторметил, этил или циклопропил,

R<sup>7B</sup> означает метил или этил,

R<sup>7C</sup> означает трифторметил или пentaфторэтил,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



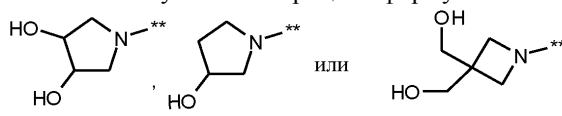
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

В высшей степени предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

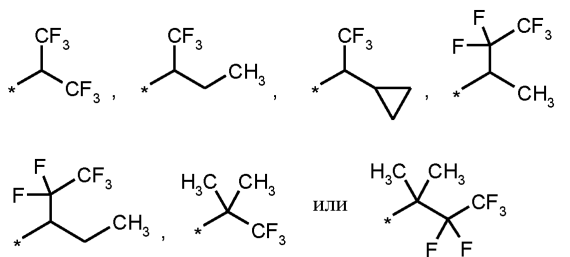
X означает фтор,

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



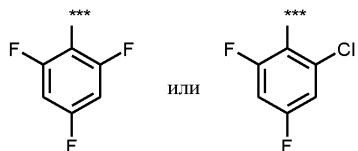
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



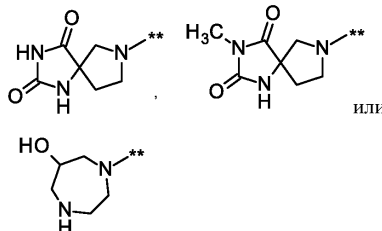
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой

X означает фтор,

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



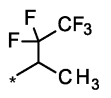
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

R<sup>10</sup> представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,

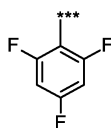
r представляет собой число 0, 1 или 2,

причем в случае, когда заместители R<sup>10</sup> встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными,

R<sup>2</sup> означает группу формулы

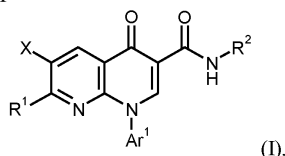


где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,  
 Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,  
 а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Также предметом настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I)



в которой X означает галоген,

R<sup>1</sup> означает водород,

или означает -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

где R<sup>4</sup> означает водород, метил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидроксилом или до трех раз фтором, и

R<sup>5</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, 3-6-членный насыщенный гетероциклический или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил и 3-6-членный насыщенный гетероциклический могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, метилом, дифторметилом, трифторметилом, гидроксилом, гидроксикарбонилем, оксо, метокси, дифторметокси, трифторметокси, циано и далее до четырех раз фтором, или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 3-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> в качестве кольцевого члена, причем 3-6-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл соответственно могут быть замещены 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксила, гидроксикарбонила, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкиламинокарбонилем, -NHC(=O)R<sup>14A</sup>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>14B</sup>, -OC(=O)R<sup>15</sup>, и далее до четырех раз фтором,

где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси и до четырех раз фтором,

R<sup>14A</sup> и R<sup>14B</sup> независимо друг от друга представляют собой (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил или циклопропил,

R<sup>15</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, (2-метил-проп-1-ил) или циклопропил,

R<sup>6B</sup> означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил, (2-метил-проп-1-ил), циклопропил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, метоксиметил или трифторметоксиметил,

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или до четырех раз замещенный фтором (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может быть замещен амино, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и до пяти раз фтором, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси может быть замещен до пяти раз фтором,

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -C(R<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>)-(C(R<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>))<sub>m</sub>,

где m представляет собой 0 или 1,

R<sup>8A</sup> представляет собой водород или метил,

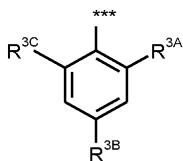
R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил, трифторметил, пентафторэтил или трифторметоксиметил,

R<sup>9A</sup> и R<sup>9B</sup> независимо друг от друга представляют собой водород или метил,

Ar<sup>2</sup> означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом, или означает 5-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл или гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N и/или O в качестве кольцевого члена, причем 5-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический карбоцикл или гетероцикл могут быть замещены до трех раз,

одинаково или различно, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, трифторметилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонилем и далее до четырех раз фтором,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

R<sup>3A</sup> означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

R<sup>3B</sup> означает водород или фтор,

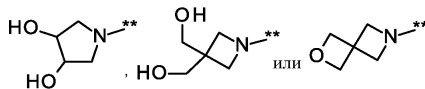
R<sup>3C</sup> означает водород, фтор, хлор или метил, или означает пиридиновое кольцо, связанное с атомом углерода кольца, причем пиридиновое кольцо может быть замещено один или два раза фтором, хлором, циано, метилом или трифторметилом,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

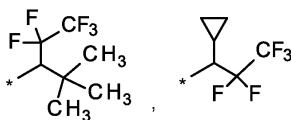
X означает фтор,

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



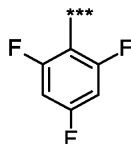
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



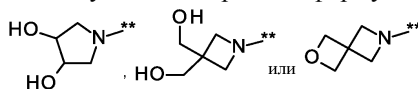
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

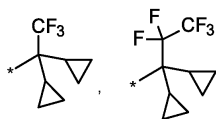
X означает фтор,

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



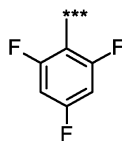
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой X означает фтор или хлор.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой X означает фтор, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

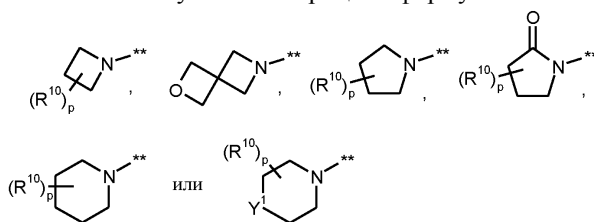
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой X означает хлор, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой X означает бром, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  означает метил или этил и  $R^5$  означает метил, 2-гидроксиэтил или 2-гидроксипропил, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы

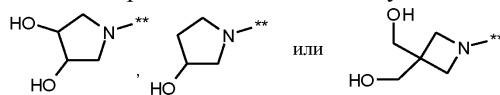


где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,  
 $R^{10}$  представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,  
 p представляет собой число 0, 1 или 2,  
 причем в случае, когда заместители  $R^{10}$  встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными,

$Y^1$  представляет собой -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- или -O-,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

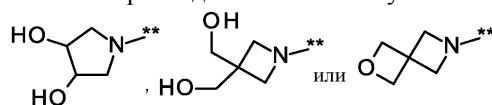
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

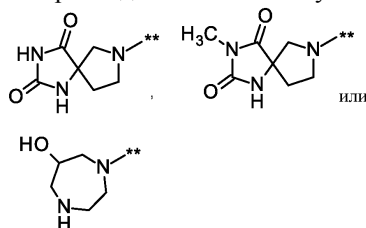
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы

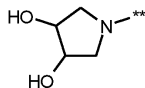


где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

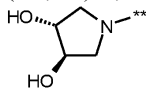
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-

ния формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



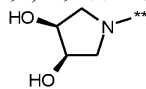
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает транс-(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил формулы



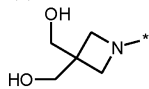
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает цис-(R,S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил формулы



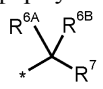
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



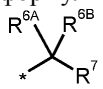
где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>6B</sup> означает метил, этил, трифторметил, изопропил или циклопропил,

R<sup>7</sup> означает метил, этил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, изопропил, изобутил, метоксиметил, трифторметоксиметил или циклопропил, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



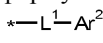
где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>6B</sup> означает метил, этил, трифторметил, изопропил, трет-бутил или циклопропил,

R<sup>7</sup> означает метил, этил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, изопропил, изобутил, метоксиметил, трифторметоксиметил или циклопропил, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

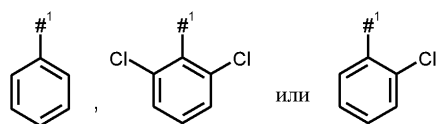
L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>-,

где R<sup>8A</sup> представляет собой водород,

R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил или трифторметил,

Ar<sup>2</sup> означает группу формулы

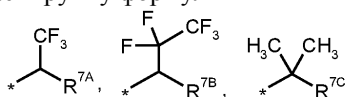




где #<sup>1</sup> обозначает место присоединения к остатку молекулы,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

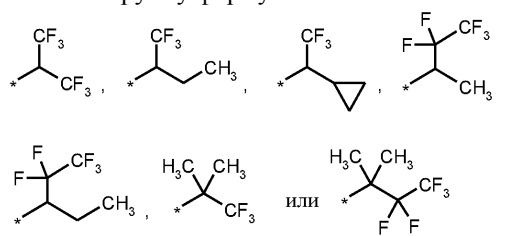
R<sup>7A</sup> означает трифторметил, этил или циклопропил,

R<sup>7B</sup> означает метил или этил,

R<sup>7C</sup> означает трифторметил или пентафторэтил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

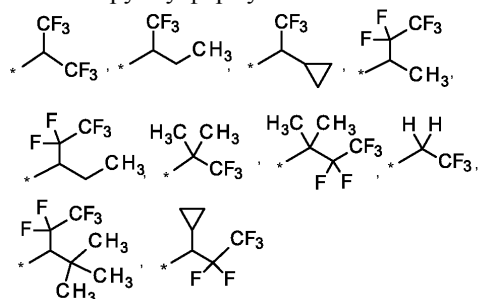
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

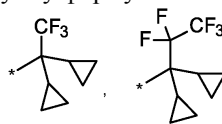
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы

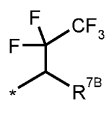


где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>7A</sup> означает трифторметил, этил или циклопропил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соедине-  
ния формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы

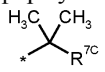


где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

$R^{7B}$  означает метил или этил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы

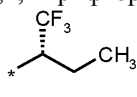


где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

$R^{7C}$  означает трифторметил или пентафторэтил,

а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил формулы

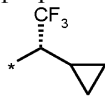


где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой

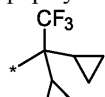
$R^2$  означает (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

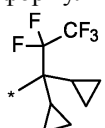
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

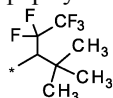
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

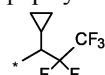
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

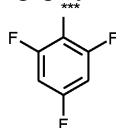
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

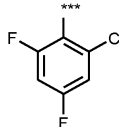
Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил, а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ag^1$  означает группу формулы



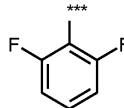
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ag^1$  означает группу формулы



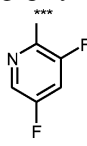
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ag^1$  означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ag^1$  означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота, а также их N-оксиды, соли, сольваты, соли N-оксидов и сольваты N-оксидов и солей.

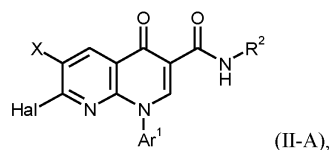
Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций.

Весьма предпочтительными являются комбинации двух или нескольких вышеназванных предпочтительных областей или видов выполнения.

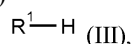
Названные предпочтительными, особенно предпочтительными и весьма предпочтительными определения остатков действуют как для соединений формулы (I), так и соответственно для всех промежуточных продуктов.

Еще одним предметом настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что:

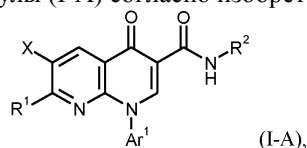
[A] соединение формулы (II-A)



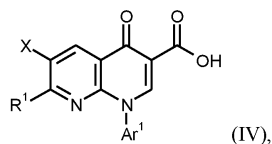
в которой X, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, Hal означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор, превращают с соединением формулы (III)



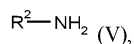
в которой R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, и причем R<sup>1</sup> не означает водород, в амид карбоновой кислоты формулы (I-A) согласно изобретению



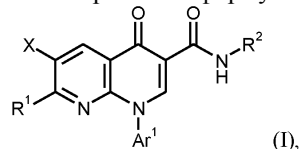
в которой X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, и причем R<sup>1</sup> не означает водород; или [B] соединение формулы (IV)



в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, превращают с соединением формулы (V)



в которой R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение, в амид карбоновой кислоты согласно изобретению формулы (I)



в которой X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения,

и полученные, при необходимости, соединения формулы (I) разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) основаниями или кислотами превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

Превращение (III-A) + (III) → (I-A) можно осуществить с помощью нуклеофильной реакции замещения или опосредованной переходными металлами реакции сочетания.

Нуклеофильную реакцию замещения предпочтительно проводят в присутствии основания. В качестве оснований для стадии технологического процесса (II-A) + (III) → (I-A) пригодны все обычные неорганические или органические основания. К ним предпочтительно относятся гидроксиды щелочных металлов, как, например, гидроксид лития, натрия или калия, карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат лития, натрия, калия или цезия, алкоголяты щелочных металлов, как трет-бутилат лития, натрия или калия, гидриды щелочных металлов, как гидрид натрия или калия, или такие органические амиды как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Предпочтительно применяют N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). Реакцию проводят в общем при температурах 0-+100°C, предпочтительно 23-80°C.

Инертными растворителями для технологического этапа (II-A) + (III) → (I-A) являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметилловый эфир или диэтиленгликольдиметилловый эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или другие растворители, как ацетон, этилацетат, ацетонитрил, пиридин, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид (DMF), N,N'-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидон (NMP). Также можно применять смеси названных растворителей. Предпочтительно используют диметилформамид (DMF) или N-метилпирролидон (NMP).

Опосредованную переходными металлами реакцию сочетания для технологического этапа (II-A) + (III) → (I-A) в предпочтительной форме выполнения изобретения проводят в присутствии палладиевого

катализатора. Подходящими палладиевыми катализаторами являются, например, ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), бис-(трифенилфосфин)палладия(II)хлорид, бис-(ацетонитрил)палладия(II)хлорид, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), бис-(добензилиденацетон)палладия(0), трис-(добензилиденацетон)дипалладия(0) или [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II)хлорид, при необходимости, в комбинации с подходящим фосфиновым лигандом, как, например, трифенилфосфин, три-трет-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-фос), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (S-фос), 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (Q-фос), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (ксантфос), 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил или 2-ди-трет-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

Катализируемую палладием реакцию сочетания (II-A) + (III) → (I-A) проводят, как правило, в присутствии основания. В их качестве, в частности, пригодны такие карбонаты щелочных металлов, как карбонат натрия, калия или цезия, такие фосфаты щелочных металлов, как фосфат натрия или калия, такие фториды щелочных металлов, как фторид калия или цезия, или трет-бутилаты щелочных металлов, как трет-бутилат натрия или калия. Превращение проводят в таком инертном растворителе, как, например, толуол, 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамид (ДМФ), N,N-диметилацетамид (ДМА) или в их смесях при температурах 80-200°C, предпочтительно при 80-150°C, причем предпочтительным является нагревание в микроволновой аппаратуре.

Предпочтительно для этой реакции сочетания используют систему катализатор/лиганд/основание, состоящую из ацетата палладия(II), 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (ксантфоса) и карбоната цезия или калия и в качестве растворителя применяют 1,4-диоксан.

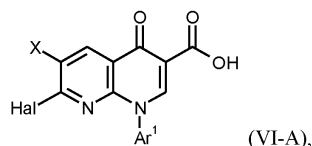
Реакцию сочетания (II-A) + (III) → (I-A) в другой предпочтительной форме выполнения также можно проводить с помощью катализатора меди(I), как оксид меди(I), бромид или йодид меди в присутствии лиганда меди, как транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, 8-гидроксихинолин или 1,10-фенантролин, и такого неорганического или органического карбонатного основания, как калий-, цезий- или бис-(тетраэтиламмоний)карбонат. В качестве инертного растворителя для этого превращения, в частности, пригодны толуол, ксилол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамид (ДМФ) или их смеси, при необходимости, с добавлением воды. Предпочтительно применяют систему, состоящую из йодида меди(I), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина и карбоната калия в диметилформамиде. Реакцию проводят в общем при температурах 50-200°C, предпочтительно 60-150°C.

Реакцию сочетания (IV) + (V) → (I) [образование амидов] можно проводить или непосредственно с помощью конденсирующего агента или активатора или с помощью полученного на промежуточном этапе из (IV) хлорида карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты или амидазолида карбоновой кислоты.

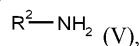
В качестве таких конденсирующих агентов или активаторов пригодны, например, карбодиимиды, как N,N'-диэтил-, N,N'-дипропил-, N,N'-диизопропил-, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), производные фосгена, как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), изопропиловый эфир хлормуравьиной кислоты или изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты, соединения 1,2-оксазолия, как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-трет-бутил-5-метилизоксазолий-перхлорат, ациламино-соединения, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, α-хлоренамины, как 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, производные 1,3,5-триазины, как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид, соединения фосфора, как ангидрид n-пропанфосфоновой кислоты (PPA), диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, дифенилфосфорилиазид (DPPA), бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфоний-гексафторфосфат или бензотриазол-1-илокси-трис-(пирролидино)-фосфоний-гексафторфосфат (PvBOP), или соединения урония, как O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HBTU), O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TSTU), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HATU) или 2-(2-оксо-1-(2H)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (TPTU), при необходимости, в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве оснований карбонатов щелочных металлов, как, например, карбонат калия или натрия, или третичные аминные основания, как триэтиламин, N-метилморфолин (NMM), N-метилпиперидин (NMP), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), пиридин или 4-N,N-диметиламинопиридин (DMAP). В качестве таких конденсирующих агентов или активаторов предпочтительно применяют O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HATU) в комбинации с N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA), а также ангидрид n-пропанфосфоновой кислоты (T3P, PPASA) в комбинации с N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA).

Соединения формулы (II-A) могут быть получены на основании соединения карбоновой кислоты

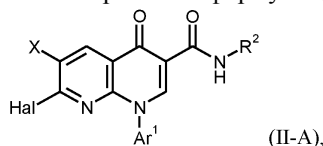
формулы (VI-A)



в которой X, Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, превращают с соединением формулы (V)

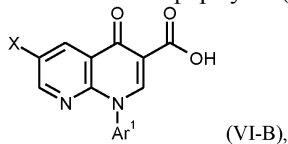


в которой R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение, в амид карбоновой кислоты согласно изобретению формулы (II-A)

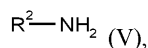


в которой X, Hal, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения.

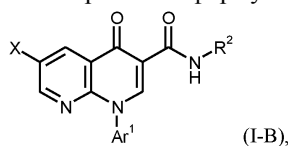
Соединения формулы (I-B) можно получать аналогично замещению (VI-A) + (V) → (II-A), таким образом превращают соединение карбоновой кислоты формулы (VI-B)



в которой X и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, соединением формулы (V)



в которой R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение, в амид карбоновой кислоты согласно изобретению формулы (I-B)



в которой X, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения.

Реакцию сочетания (VI-A) + (V) → (II-A) или (VI-B) + (V) → (I-B) [амидное образование] можно проводить или непосредственно с помощью средства конденсации или активатора, или с помощью промежуточного этапа из полученного из (VI) хлорида карбоновой кислоты, сложного эфира карбоновой кислоты или имидазолида карбоновой кислоты аналогично превращению (IV) + (V) → (I) с описанными условиями и реагентами. Если во время реакции сочетания (II-A) используют НАТУ в качестве активатора, то можно получить или отдельный, определенный продукт общей формулы (II-A), или смесь с "НАТУ-аддуктом". "НАТУ-аддуктом" здесь называют соединение псевдогалогенидов, причем заместитель Hal в общей формуле (II-A) замещен группой 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ола, называемого также 1-гидрокси-7-азабензотриазол. Такую смесь галогенного соединения общей формулы (II) и "НАТУ-аддукта" можно применять аналогично описанному превращению также непосредственно как эдукт для последовательной реакции (по (I) или (VIII)).

При двухступенчатом проведении реакции с помощью полученных из (VI) хлоридов карбоновой кислоты или имидазолидов карбоновой кислоты проводят сочетание с аминным компонентом (V) в присутствии обычного основания, как, например, карбоната натрия или калия, триэтиламина DIPEA, N-метилморфолина (NMM), N-метилпиперидина (NMP), пиридина, 2,6-диметилпиридина, 4-N,N-диметиламинопиридина (DMAP), 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), метанолята натрия или калия, трет-бутилата натрия или калия или гидроксида натрия или калия.

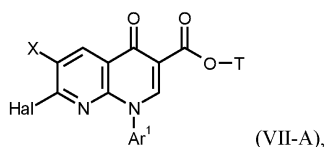
Сами имидазолиды карбоновой кислоты получают известным способом с помощью превращения (VI) N,N'-карбонилдиимдазола (CDI) при повышенных температурах (60-150°C) в соответствующем высококипящем растворителе, как N,N-диметилформамид (DMF). Получение хлоридов карбоновой кислоты проходит обычным способом с помощью обработки (VI) тионилхлоридом или дихлоридом шавелевой кислоты в таком инертном растворителе, как дихлорметан или ТГФ.

Инертными растворителями для названных реакций сочетания - в зависимости от применяемого способа - являются, например, такие эфиры, как диэтиловый, диизопропиловый, метил-трет-бутиловый эфиры, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис-(2-метоксиэтиловый) эфир, такие угле-

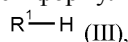
водороды, как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан или циклогексан, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или полярно-апротические растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, бутиронитрил, пиридин, диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамид (ДМФ), N,N'-диметилпропилеамочевина (DMPU) или N-метилпирролидион (NMP). Также можно использовать смеси этих растворителей. Предпочтительно используют N,N-диметилформамид (ДМФ) и дихлорметан (DCM) в комбинации с триэтиламином. Реакцию сочетания проводят в общем при температурах 0-130°C, предпочтительно 20-30°C.

Соединения формулы (IV-A) в зависимости от соответствующего эталона заместителя можно получать с помощью того, что:

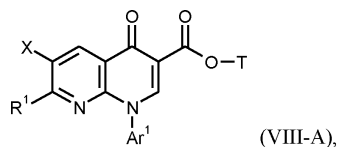
[C] соединение формулы (VII-A)



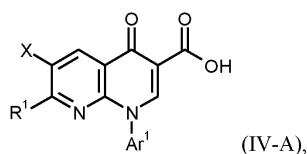
в которой X, Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения и T означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или бензил, превращают на первом этапе с соединением формулы (III)



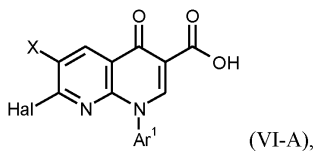
в которой R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, и причем R<sup>1</sup> не означает водород, в соединении формулы (VIII-A)



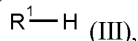
в которой X, T, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, и причем R<sup>1</sup> не означает водород, и, при необходимости, на втором этапе отделяют эфирный остаток T в карбоновую кислоту согласно изобретению формулы (IV-A)



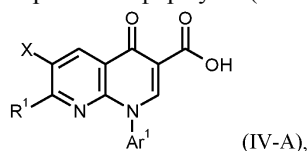
в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, и причем R<sup>1</sup> не означает водород; или [D] соединение формулы (VI-A)



в которой X, Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, превращают с соединением формулы (III)



в которой R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, и причем R<sup>1</sup> не означает водород, в карбоновую кислоту согласно изобретению формулы (IV-A)



в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, и причем R<sup>1</sup> не означает водород.

Превращение (VII-A) + (III) → (VIII-A) [способ C] или превращение (VI-A) + (III) → (IV-A) [способ D] можно соответственно осуществлять с помощью нуклеофильной реакции замещения или опосредованной переходными металлами реакции сочетания аналогично условиям и реактивам, описанным уже для превращения (II-A) + (III) → (I-A).

В предпочтительной форме выполнения превращение проводят по способу C в виде нуклеофильной реакции замещения в присутствии основания, предпочтительно используют N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA).

Предпочтительно используют диметилформамид (ДМФ), или N-метилпирролидон (NMP), или ацетонитрил в качестве растворителя.

В предпочтительной форме выполнения превращение проводят по способу D в виде опосредованной переходными металлами реакции сочетания в присутствии подходящего палладиевого катализатора. Предпочтительно используют систему, состоящую из ацетата палладия(II) в комбинации с 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (ксанфос), карбонатом цезия или калия и 1,4-диоксана в качестве растворителя.

Элиминирование эфирной группы T на технологическом этапе (VIII-A) → (IV-A) проводят обычными методами, при обработке сложного эфира в инертном растворителе с соляной кислотой или основанием, причем в последнем варианте образовавшуюся сначала соль карбоновой кислоты с помощью последующей обработки соляной кислотой переводят в свободную карбоновую кислоту. В случае трет-бутилового эфира расщепление предпочтительно проводят с кислотой. Бензиловый эфир также альтернативно можно отщеплять с помощью гидрирования (деструктивного гидрирования) в присутствии подходящего катализатора, как, например, палладий на активном угле.

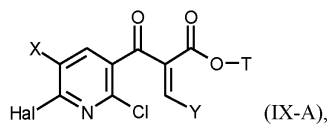
В качестве растворителей для этой реакции пригодны вода и обычные для расщепления сложного эфира органические растворители. К ним, в частности, относятся спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксизтан, или другие растворители, как дихлорметан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид или диметилсульфоксид. Также можно применять смеси этих растворителей. В случае основного гидролиза сложных эфиров предпочтительными являются смеси воды с тетрагидрофураном.

В качестве оснований пригодны обычные неорганические основания для реакции гидролиза. К ним предпочтительно относятся такие гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, как, например, гидроксид натрия, лития, калия или бария, или такие карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат натрия, калия или кальция.

В качестве кислот для расщепления сложных эфиров в общем пригодны серная кислота, хлороводород/соляная кислота, водородбромид/бромистоводородная кислота, фосфорная, уксусная, трифторуксусная кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота или трифторметансульфокислота или их смеси, при необходимости, с добавлением воды. Предпочтительно применяют водную соляную кислоту (18%) в смеси вода/тетрагидрофуран.

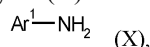
Расщепление сложного эфира проводят в общем при температурах -20-100°C, предпочтительно 23-120°C.

Соединения формулы (VI-A), а также формулы (VII-A) можно получать в зависимости от соответствующего эталона заместителя во время того, что аналогично известному способу (см., например, EP 0607825 A1, с. 25-26) превращают производное эфира 2,6-дихлорникотиноил-акриловой кислоты формулы (IX-A)



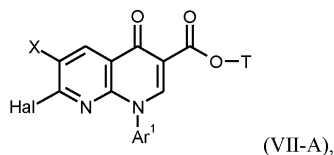
в которой X, Hal и T, которые имеют вышеуказанные значения и Y означает уходящую группу, как диметиламино, метокси или этокси,

а также на первом этапе, предпочтительно в присутствии подходящего основания, превращают с соединением на основе аминопиридина формулы (X)



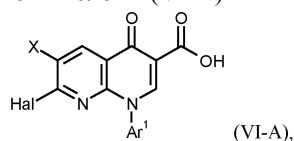
в которой  $\text{Ar}^1$  имеет вышеуказанные значения,

и затем на втором этапе превращают в присутствии подходящего основания в эфирное соединение формулы (VII-A)



в которой X, Hal,  $\text{Ar}^1$  и T имеют вышеуказанные значения,

а также затем, при необходимости, в условиях гидролиза на следующем этапе эфирное соединение (VII) превращают в соединение карбоновой кислоты (VI-A)



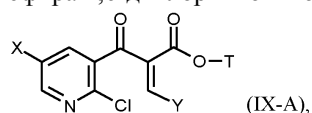
в которой X, Hal и  $\text{Ar}^1$  имеют вышеуказанные значения,

в условиях реакции, известных в литературе.

Соединения формулы (VI-B), а также формулы (VII-B) можно получать аналогично превращению

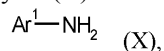


(IX-A) + (X) → (VII-A) → (VI-A), аналогично известным способам (см., например, EP 0607825 A1, S. 25, 26), превращением производного эфира 2,6-дихлорникотиноил-акриловой кислоты формулы (IX)



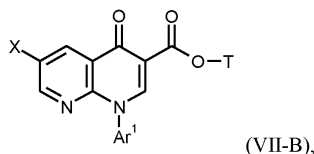
в которой X и T, которые имеют вышеуказанные значения и Y означает уходящую группу, как диметиламино, метокси или этокси,

а также на первом этапе, предпочтительно в присутствии подходящего основания, превращают с соединением на основе аминопиридина формулы (X)



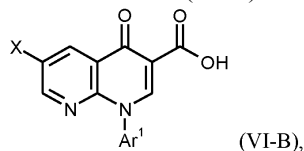
в которой  $\text{Ar}^1$  имеет вышеуказанные значения,

и затем на втором этапе превращают в присутствии подходящего основания в эфирное соединение формулы (VII-B)



в которой X,  $\text{Ar}^1$  и T имеют вышеуказанные значения,

а также затем, при необходимости, в условиях гидролиза на следующем этапе эфирное соединение (VII-B) превращают в соединение карбоновой кислоты (VI-B)



в которой X и  $\text{Ar}^1$  имеют вышеуказанные значения,

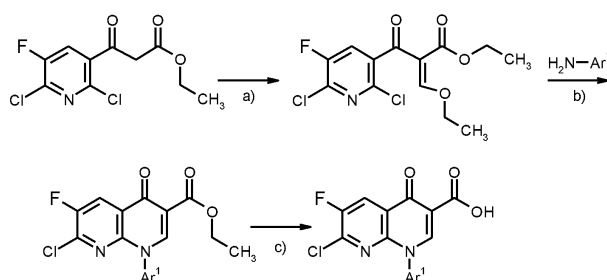
в условиях реакции, известных в литературе.

Соединения формулы (IX) известны из литературы (см., например, EP 0607825 A1) или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе. Соединения формул (III), (V) и (X) могут быть получены промышленным способом или так, как это описывается в литературе, или могут быть получены способами, известными специалисту, по аналогии со способами, описанными в литературе. Многочисленные подробные предписания, а также библиографические ссылки по получению соответствующих исходных материалов также находятся в экспериментальной части в разделе по получению исходных и промежуточных соединений.

Разделение стереоизомеров (энантио- и/или диастереоизомеров) соединений согласно изобретению формулы (I) можно проводить с помощью обычных, известных специалисту методов. Для этого предпочтительно применяют хроматографический способ ахиральных или хиральных фаз разделения. Разделение соединений согласно изобретению на соответствующие энантиомеры и/или диастереоизомеры может, при необходимости, происходить, в зависимости от цели, также уже и на этапе отдельных промежуточных соединений (II), (IV), или (VIII), причем эти промежуточные соединения в разделенном виде можно затем превращать дальше согласно ранее описанным этапам обработки. Для такого отделения стереоизомеров от промежуточных соединений предпочтительно одновременно применяют хроматографический способ ахиральных или хиральных фаз разделения. Также альтернативно можно осуществлять разделение с помощью диастереоизомерной соли карбоновой кислоты формулы (IV) с хиральными аминными основаниями.

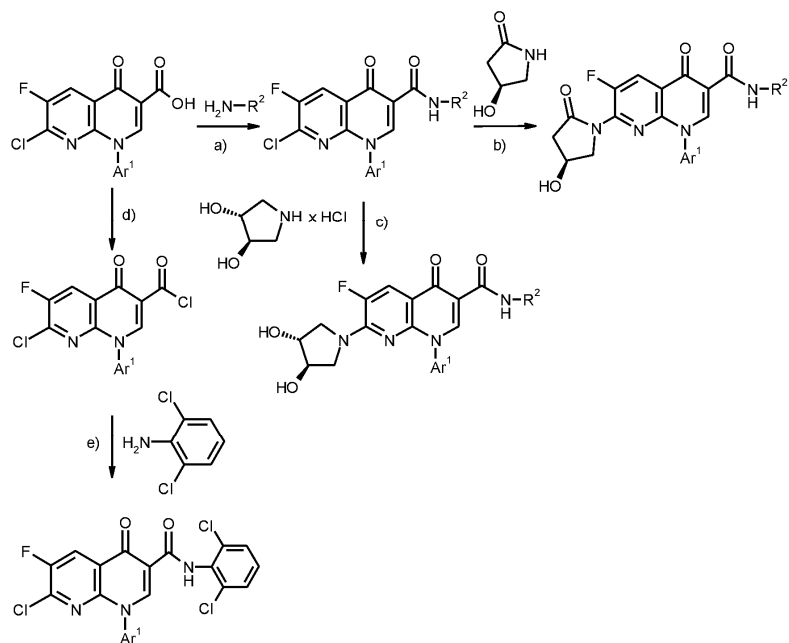
Получение соединений согласно изобретению можно разъяснить примерами с помощью следующих схем реакций.

Схема 1



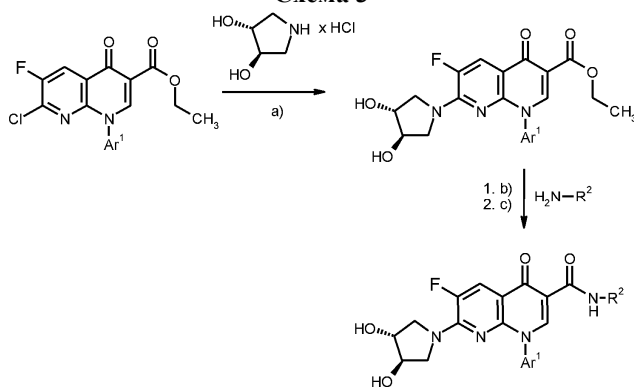
[a) триэтилортоформат, ацетангидрид; b) DIPEA, DCM, затем  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; c) 18% соляная кислота, ТГФ, вода].

## Схема 2



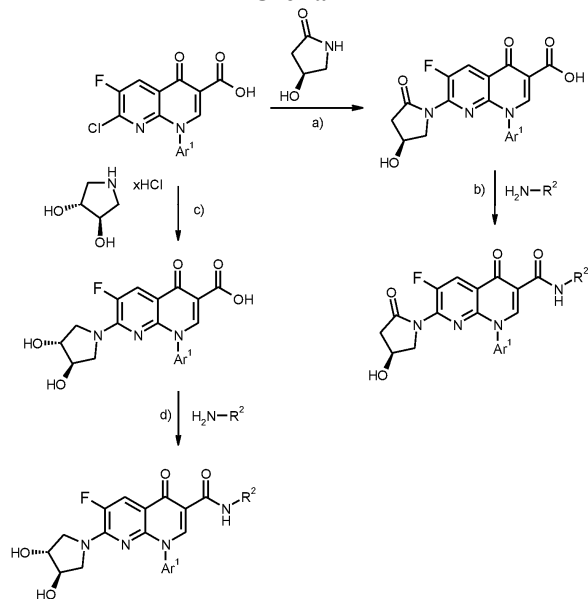
[a) HATU, DIPEA, DMF или ТЗР, DIPEA, EtOAc; b) Pd(OAc)<sub>2</sub>, ксантфос, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-диоксан; c) DIPEA, DMF; d) (COCl)<sub>2</sub>, кат ДМФ, ТГФ; e) NaH, ДМФ или триэтиламин, DCM].

## Схема 3



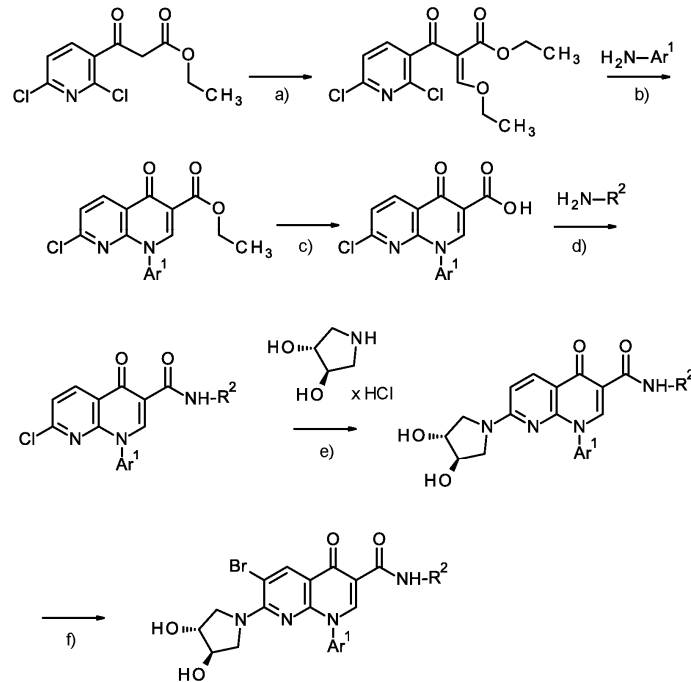
[a) DIPEA, ДМФ; b) водн. LiOH, ТГФ или 18% соляная кислота, ТГФ, вода; c) HATU, DIPEA, ДМФ, комн. темп].

## Схема 4



[a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, ксантфос, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-диоксан; b) HATU, DIPEA, ДМФ; c) DIPEA, ДМФ; d) HATU, DIPEA, ДМФ].

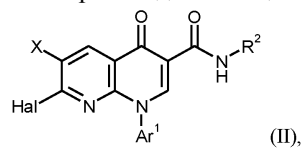
Схема 5



[a) триэтилортоформиат, ацетангидрид; b) DIPEA, DCM, затем  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; c) водн. LiOH, THF или 18% соляная кислота, ТГФ, вода; d) HATU, DIPEA, DMF или раствор ТЗР, DIPEA, MeCN; e) DIPEA, DMF; f) NBS, кат. AIBN, MeCN].

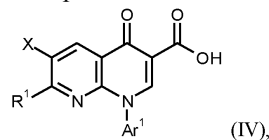
Другие соединения формулы (I) согласно изобретению также могут быть получены, если это является целесообразным, превращением функциональных групп отдельных остатков и заместителей, в частности названные среди  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$ , причем исходят от других, полученных вышеупомянутыми способами или на соответствующих этапах, соединений формулы. Превращения проводят обычными, известными специалисту способами, и они включают в себя, например, такие реакции, как нуклеофильная или электрофильная реакция замещения, опосредованная переходными металлами реакция сочетания, реакции получения и присоединения органилов металлов (например, реактивы Гриньяра или органилы лития), реакции окисления или восстановления, гидрирования, галогенирования (например, фторирования, бромирования), дегалогенирования, аминирования, алкилирования и ацилирования, образование эфиров карбоновых кислот, амидов карбоновых кислот и сульфонамидов, расщепление сложных эфиров и гидролиз, а также введение и удаление временных защитных групп.

В другом аспекте изобретение касается производных общей формулы (II)



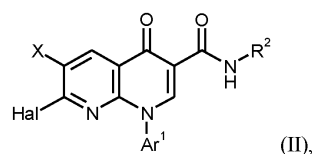
в которой X,  $\text{R}^2$  и  $\text{Ar}^1$  имеют вышеуказанные для соединений формулы (I) значения и Hal означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор.

В другом аспекте изобретение касается производных общей формулы (IV)

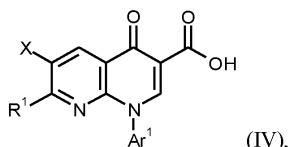


в которой X,  $\text{R}^1$  и  $\text{Ar}^1$  имеют вышеуказанные для соединений формулы (I) значения.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения общей формулы (II)



в которой X,  $\text{R}^2$  и  $\text{Ar}^1$  имеют вышеуказанные для соединений формулы (I) значения и Hal означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор, или соединения общей формулы (IV)



в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные для соединений формулы (I) значения, для получения соединения общей формулы (I), как описывалось выше.

Соединения согласно изобретению не случайно обладают полезным фармакологическим и фармакокинетическим спектром действия, поэтому они пригодны для применения в качестве лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний людей и животных. Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для лечения и/или профилактики различных заболеваний людей и животных.

Соединения согласно изобретению представляют собой положительно аллостерические модуляторы мускаринового M2-рецептора, и поэтому пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний и патогенных процессов, в частности сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек, в которых в ходе ошибочной регуляции автономной нервной системы или дисбаланса между активностью симпатической и парасимпатической частью автономной нервной системы ошибочно присутствует M2-рецептор.

Предметом данного изобретения являются положительные аллостерические модуляторы мускаринового M2-рецептора. Аллостерические модуляторы значительно отличаются от классических, ортостерических лиганд. Эффект аллостерического модулятора является самолимитирующим, если он в высоких концентрациях стабилизирует соединение агониста. Кроме этого, воздействие аллостерического модулятора проявляется только в присутствии эндогенного лиганда. Сам аллостерический модулятор не оказывает прямого воздействия на активацию рецепторов. Из этого следует пространственная и временная специфичность аллостерического влияния. Называемое кооперативностью взаимное воздействие аллостерического и ортостерического лиганда относительно сродства и собственной активности определяется двумя лигандами. В случае положительного аллостерического модулятора усиливаются эффекты ортостерического лиганда (положительная кооперативность). На основе их способности модулировать конформации рецепторов в присутствии ортостерического лиганда, аллостерические лиганды могут вызывать тонкую настройку фармакологических эффектов.

В значении данного изобретения под заболеваниями сердечно-сосудистой системы или сердечно-сосудистыми заболеваниями следует понимать, например, следующие заболевания: острую и хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертонию, коронарные сердечные заболевания, стабильную и нестабильную стенокардию, миокардиальную ишемию, инфаркт миокарда, шок, атеросклероз, гипертрофию сердца, фиброз сердца, предсердную и желудочковую аритмию, транзисторные и ишемические атаки, апоплексию, преэклампсию, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, периферические и кардиальные заболевания сосудов, нарушения периферического кровообращения, артериальную легочную гипертонию, спазмы коронарных и периферических артерий, тромбозы, тромбоэмболические заболевания, образования отеков, как, например, легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, а также рестеноз, как после тромболитической терапии, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций шунтирования, а также микро- и макроваскулярные нарушения (васкулит), реперкуссионные нарушения, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, заболевания периферических и кардиальных сосудов, нарушения периферического кровообращения, отек, вызванный сердечной недостаточностью, повышенный уровень фибриногена и липопротеинов низкой плотности (LDL), а также повышенные концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность также включает особые или близкие формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка сердца, сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанный порок сердца, сердечная недостаточность при клапанном пороке сердца, митральный стеноз, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный клапанный порок сердца, миокардит, хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при диабетической кардиомиопатии, хронические сердечные заболевания, сердечная недостаточность при сохранной фракции выброса (HFpEF), диастолическая сердечная недостаточность, а также сердечная недостаточность при сниженной фракции выброса (HfEF), систолическая сердечная недостаточность.

В значении данного изобретения понятие содержит аритмию предсердий и желудочковую аритмию, а также специфические или родственные формы заболеваний, как мерцание предсердий, пароксизмальное мерцание предсердий, перемежающееся мерцание предсердий, постоянное мерцание предсердий,

трепетание предсердий, синусовая аритмия, синусовая тахикардия, пассивная гетеротопия, активная гетеротопия, вставочная экстрасистола, экстрасистолы, нарушение проведения импульса, синдром синусового узла, гиперчувствительность каротидный синус, тахикардии, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, синдром WPW (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), нодовентрикулярная тахикардия, скрытый дополнительный путь проведения, непрерывная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, фокусная предсердная тахикардия, атриовентрикулярный эктопическая тахикардия, предсердная реципрокная тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание желудочков, мерцание желудочков, внезапная сердечная смерть.

В значении данного изобретения понятие коронарное сердечное заболевание также содержит особые или родственные формы заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, NSTEMI (инфаркт миокарда с пониженным ST), STEMI (инфаркт с подъемом ST-сегмента), ишемические повреждения миокарда, нарушение сердечного ритма и инфаркт миокарда.

Далее соединения согласно изобретению пригодны для профилактики и/или лечения поликистозной болезни почек (ПБП) и синдрома Пархона (СНПВ).

Соединения согласно изобретению также пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности, острой и хронической почечной недостаточности.

В значении данного изобретения понятие острая почечная недостаточность включает острые формы проявления заболевания почек, почечной недостаточности с или без необходимости проведения диализа, а также заболевания, лежащие в основе заболеваний почек или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, гиповолемия (например, обезвоживание, кровопотеря), шок, острый гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром (ГУС), сосудистая катастрофа (артериальный или венозный тромбоз или эмболия), холестериновая эмболия, белок Бенс-Джонса при плазмоцитоме, острое надпузырное или подпузырное затруднение оттока, такие иммунологические поражения почек, как отторжение трансплантированной почки, поражения почек, вызванные иммунными комплексами, тубулярная дилатация, гиперфосфатемия и/или острые заболевания почек, которые могут характеризоваться необходимостью проведения диализа; а также острые интерстициальные заболевания почек при резекции почек, дегидратации, вызванной диурезом, неконтролируемом повышении кровяного давления со злокачественной гипертонией, закупоркой и инфекциями мочевыводящих путей и амилоидозом, а также системных гломерулярных заболеваниях, как ревматические иммунологические системные заболевания, как, например, системная красная волчанка, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз, а также острые интерстициальные заболевания почек, вызванные рентгеновским контрастным веществом, а также лекарствами.

В значении данного изобретения понятие острая почечная недостаточность включает хронические формы проявления заболевания почек, почечной недостаточности с или без необходимости проведения диализа, а также заболевания, лежащие в основе заболеваний почек, или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулярная и тубулярная протеинурия, почечные отеки, гематурия, первичный, вторичный, а также хронический гломерулонефрит, мембранозный и мембранопрлиферативный гломерулонефрит, синдром Альпорта, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, такие нефропатические заболевания, как первичные или врожденные заболевания почек, нефрит, такие иммунологические поражения почек, как отторжение трансплантированной почки, поражения почек, вызванные иммунными комплексами, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые диагностически могут характеризоваться, например, аномально низким выделением креатина и/или воды, аномально высокими концентрациями в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью почечных ферментов, как, например, глутаминсинтетазы, измененными молярностью или количеством мочи, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, гломерулярными повреждениями и повреждениями артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью проведения диализа, а также при раке почечных клеток, после резекции почки, дегидратации, вызванной диурезом, неконтролируемом повышении кровяного давления со злокачественной гипертонией, закупоркой и инфекциями мочевыводящих путей и амилоидозом, а также системных гломерулярных заболеваниях, как ревматические иммунологические системные заболевания, как, например, системная красная волчанка, стеноз почечной артерии, тромбоз почечной артерии, тромбоз почечной вены, анальгетическая нефропатия и почечный тубулярный ацидоз. Также хронические интерстициальные заболевания почек, вызванные рентгеновским контрастным веществом, а также лекарствами, метаболический синдром и дислипидемия. Настоящее изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Далее соединения согласно изобретению также пригодны для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертонии (ЛАГ) и других видов легочной гипертонии (ЛГ), хронических обструк-

тивных болезней легких (ХОБЛ), острого обструктивного синдрома дыхательных путей (ООСДП), острых легочных повреждений (ОЛП), дефицита альфа-1-антитрипсина (ДААТ), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной курением), цистического фиброза (ЦФ), острого коронарного синдрома (ОКС), воспаления сердечной мышцы (миокардита) и других аутоиммунных заболеваний сердца (перикардита, эндокардита, вальвулита, аортита, кардиомиопатии), кардиогенного шока, анафилактического шока (SIRS), множественных отказов органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (ХВЗК, болезни Крона, ЯК), панкреатита, перитонита, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, а также воспалительных заболеваний глаз.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с перемежающимся или персистирующим течением (рефракционной астмы, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, внешней астмы, астмы, вызванной лекарствами или пылью), различных форм бронхита (хронического бронхита, инфекционного бронхита, эозинофильного бронхита), облитерирующего бронхиолита, бронхоэктазии, пневмонии, идиопатической интерстициальной пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронического воспалительного кашля, язренного кашля), воспалений слизистой оболочки носа (включая медикаментозный, вазомоторный и сезонный, аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, также представляют собой вещества для лечения заболеваний центральной нервной системы, которые характеризуются нарушением NO/cGMP-системы. В частности, они пригодны для улучшения ощущений, способности сосредоточиваться, обучаемости или улучшения памяти после когнитивных расстройств, которые, в частности, возникают во время ситуаций/болезней/синдромов, как, например, "умеренное когнитивное расстройство", проблемы обучаемости и памяти, встречающиеся в старческом возрасте, амнезия людей старческого возраста, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, апоплексический удар, деменция, которая возникает после апоплексического удара ("постинсультная деменция"), посттравматические осложнения после черепно-мозговой травмы, общее нарушение концентрации, нарушение концентрации у детей с проблемами обучаемости и памяти, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с атрофией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессивный ядерный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона, демиелинизация, множественный склероз, таламическая дегенерация, деменция при болезни Крейтцфельдта-Якоба, ВИЧ-деменция, шизофрения с деменцией или Корсаковский психоз. Также они пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, как фобии, тревога и депрессивные состояния, биполярное расстройство, сексуальные дисфункции и расстройства сна, обусловленные центральной нервной системой, а также для регулирования патологических расстройств приема пищи и наркотических средств.

Далее соединения согласно изобретению также пригодны для лечения и/или профилактики таких урологических заболеваний, как недержание мочи, в частности стрессовое недержание, urgentное недержание мочи, рефлексное недержание и недержание мочи при переполнении, гиперактивный мочевого пузыря, нейрогенная детрузорная гиперактивность, идиопатическая детрузорная гиперактивность, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ-синдром), симптомы нижних мочевыводящих путей (LUTS = lower urinary tract symptoms).

Далее соединения согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики гастроэнтерологических заболеваний, как болезни пищевода, рвота, ахалазия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочные заболевания, как гастрит, кишечные заболевания, как диарея, обстипация, синдром мальассимиляции, постхолецистэктомический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, микроскопический колит, и синдром раздраженного кишечника.

Далее соединения согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики болезненных состояний, как, например, нарушения менструации, дисменорея, эндометриоз, преждевременные роды, токсикоз.

Благодаря их биохимическому и фармакологическому профилю соединения согласно изобретению, в частности, пригодны для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарных сердечных заболеваний, предсердной и желудочковой аритмии, почечной недостаточности и нефропатии.

Помимо этого, соединения согласно изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики первичного и вторичного феномена Рейно, нарушений микроциркуляции, хромоты, периферической и автономной невропатии, диабетической невропатии, диабетической микроангиопатии, диабетической ретинопатии, трофических язв на конечностях, гангрены, КРЕСТ-синдрома, эритематоза, онихомикоза, ревматических заболеваний, а также для ускорения заживления ран.

Далее соединения согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, как, например, глаукомы, возрастной дегенерации желтого пятна (ВДЖП), сухой (неэкссудативной) ВМД, влажной (экссудативной, неоваскулярной) ВМД, хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), диабетической ретинопатии, атрофических изменений ретинального пигментного эпителия (РПЭ), гипертрофированных изменений ретинального пигментного эпителия, макулярного отека, диабе-

тического отека макулярной зоны сетчатки, непроходимости вен сетчатки, хориоидальной непроходимости вен сетчатки, отека макулярной зоны сетчатки; отека макулярной зоны сетчатки, вызванного непроходимостью вен сетчатки; ангиогенеза на передней поверхности глаза, как корнеального ангиогенеза, например, после кератита, пересадки роговицы или кератопластики; корнеального ангиогенеза, вызванного гипоксией (при постоянном ношении контактных линз), птеригия, отека сетчатки и внутреннего отека сетчатки. Далее соединения согласно изобретению пригодны для лечения и/или профилактики повышенного и высокого внутриглазного давления вследствие травматической гифемы, перiorбитального отека, послеоперационной вязкоэластичной ретенции или внутриглазного воспаления.

Кроме этого соединения согласно изобретению применяют для лечения и/или профилактики гепатита, новообразований, остеопороза, глаукомы и пареза желудка.

Далее соединения согласно изобретению также пригодны для регуляции церебрального кровоснабжения и представляют тем самым эффективное средство лечения мигрени. Также они пригодны для профилактики и предотвращения последствий апоплексии мозга, как апоплексии, церебральной ишемии и черепно-мозговой травмы. Также соединения согласно изобретению можно применять для подавления болезненных состояний, невралгии и ушного шума.

Ранее названные, хорошо описанные заболевания человека со сравнимой этиологией также могут встречаться и у других млекопитающих, а их также можно лечить с помощью соединений данного изобретения.

В настоящем изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем может быть полным или частичным.

Таким образом, другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для изготовления лекарств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Таким образом другим предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению в способе для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности вышеназванных заболеваний.

Следующим предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности ранее названных заболеваний, применением действующего количества по меньшей мере одного соединения согласно изобретению.

Другим предметом данного изобретения являются соединения согласно изобретению для использования в способе для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности ранее названных заболеваний.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с одним или более дополнительными фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приведут к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и одно или несколько других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например и предпочтительно, должны быть названы:

биологически активные вещества, понижающие давление, например и предпочтительно, из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, ингибиторов АПФ, ингибиторов НЭП, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ингибиторов прокиназы, а также диуретиков;

антиаритмические биологически активные вещества, как например и предпочтительно, блокаторы натриевых каналов, блокаторы бета-рецепторов, блокаторы калиевых каналов, антагонисты калия, блокаторы If-канала, дигиталис, парасимпатолитические средства (ваголитики),

симпатомиметические средства и другие антиаритмические средства, как аденозин, агонисты аденозиновых рецепторов, а также вернакалант;

положительные инотропные действующие соединения, как, например, сердечный гликозид (дигоксин),  $\beta$ -адренергический и допаминный агонисты, как изопротеренол, адреналин, норадреналин, допамин и добутамин;

антагонисты рецептора вазопрессина, как, например и предпочтительно, кониваптан, толваптан, ликсиваптан, мозаваптан, сатаваптан, SR-121463, RWJ 676070 или BAY 86-8050, а также описанные в WO 2010/105770, WO2011/104322 и WO 2016/071212 соединения;

натрийуретические пептиды, как, например, предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид типа В (BNP, несиритид), натрийуретический пептид типа С (CNP) или уродилатин;

активаторы сердечного миозина, как, например, омекамтив мекарбил (СК-1827452);

сенситизаторы кальция, как, например, левосимендан

соединения, влияющие на обмен энергетических веществ сердца, как, например и предпочтительно, этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин, полные или частичные агонисты рецептора аденозина А1, как GS-9667 (известный ранее как CVT-3619), кападенозон, неладенозон и BAY 1067197;

соединения, влияющие на частоту сердечных сокращений, как, например, ивабрадин;

соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил и тадалафил, уденафил, десантафил, аванафил, мироденафил, лоденафил или PF-00489791;

антитромботические средства, например и предпочтительно, из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ;

средства бронходилаторного действия, например и предпочтительно, из группы антагонистов бета-адреналовых рецепторов, в частности альбутерол, изопротеренол, метапротеренол, тербуталин, формотерол или сальметерол, или из группы антихолинэргических средств, в частности, ипратропиум бромид;

противовоспалительные средства, например и предпочтительно, из группы глюкокортикоидов, как, в частности, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флунисолид, будесонид или флутиказон, а также нестероидные противовоспалительные действующие вещества (NSAID), как, в частности, ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен и напроксен, производные 5-аминоацетилсалициловой кислоты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, TNF-альфа-ингибиторы и антагонисты хемокиновых рецепторов, как CCR1, 2 и/или 5 ингибиторы;

биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно, из группы антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например и предпочтительно, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма-и/или  $\delta$ -рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов);

соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно, из группы ингибиторов киназы, в частности из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы;

соединения, которые ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например и предпочтительно, ингибиторы матрицы металлопротеазы (ММР), в частности ингибиторы химазы, стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканызы (прежде всего, ММР-1, ММР-3, ММР-8, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-13), а также металлоэластазы (ММР-12) и эластазы нейтрофилов (HNE), как, например, сивеластат или DX-890;

соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно, антагонисты 5-НТ<sub>2b</sub>-рецептора;

органические нитраты и доноры NO, как, например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;

NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, риоцигуат, а также описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549 соединения;

NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы, как, в частности, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;

соединения, повышающие синтез cGMP, как, например, модуляторы sGC, как, например и предпочтительно, риоцигуат, цинацигуат, верицигуат или BAY 1101042 аналоги простаглицина, как, например и предпочтительно, илопрост, берапрост, трепростинил или эпопростенол;

соединения, ингибирующие растворимую эпоксидгидролазу (sEH), как, например, N,N'-дициклогексилмочевина, 12-(3-адамantan-1-ил-уреидо)додекановая кислота или 1-адамantan-1-ил-3-{5-[2-(2-этоксизетокси)этокси]пентил}мочевина;



изменяющие метаболизм глюкозы активные вещества, как, например, инсулины, бигуаниды, тиазолидинионы, сульфонилмочевина, акарбоза, DPP4 ингибиторы, GLP-1 аналог или SGLT-1 ингибитор.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению применяют в комбинации с ингибитором киназы, как, например и предпочтительно, бортезомиб, канертиниб, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, лестауртиниб, лонафарниб, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, пегаптиниб, пелитиниб, семаксаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, тандутиниб, типифарниб, ваталаниб, фасудил, лонидамин, лефлуномид, ВМС-3354825 или Y-27632.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению применяют в комбинации с антагонистом рецептора серотонина, как, например и предпочтительно, с PRX-08066.

Под антитромботическими средствами понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антитромботическим средством, как, например и предпочтительно, с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, как, например и предпочтительно, с дабигатраном, ксимелагатраном, мелагатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa, как, например и предпочтительно, с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, как, например и предпочтительно, с ривароксабаном, эдоксабаном (DU-176b), апиксабаном, отамиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, YN-150, KFA-1982, EMD-503982, MCN-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом витамина К, как, например и предпочтительно, с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ингибиторов рокиназы, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом кальция, как, например и предпочтительно, с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, как, например и предпочтительно, с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, как, например и предпочтительно, с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксоллолом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистами ангиотензина АII, как, например и предпочтительно, лозартан, кандесартан, валсартан, телмисартан или эмбурсатан, ирбесартан, олмесартан, эпросартан или азилсартан или с дуальными антагонистами ангиотензина АII/NEP-ингибитором, как, например и предпочтительно, с энтресто (LCZ696, валсартан/сакубитрил).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, как, например и предпочтительно, с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом эндотелина, как, например и предпочтительно, с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном, авозентаном, мацитентаном, атразентаном или ситаксентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с TGF бета-антагонистом, как, например и предпочтительно, с пирфенидоном или фрезолимуабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с TNF альфа-антагонистом, как, например и предпочтительно, с адалимумабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ренина, как, например и предпочтительно, с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибиторами HIF-PH, как, например и предпочтительно, с молидустатом или роксадустатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистами минералокортикоидных рецепторов, как, например и предпочтительно, со спиронолактоном и эплереноном, финереноном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором рокиназы, как, например и предпочтительно, с фасудилом, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A или BA-1049.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с диуретиком, как, например, фуросемид, торасемид, буметанид и пиретанид, с калийсберегающим диуретиком как, например, амилорид и триамтерен, с антагонистом альдостерона, как, например, спиронолактон, калия канреноат и эплеренон, а также тиазидным диуретиком, как, например, гидрохлортиазид, хлорталидон, ксипамид и индапамид.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерина эфира, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерина эфира, как, например и предпочтительно, с торцетрапибом (CP-529 414), анацетрапибом, JTT-705 или вакциной CETP (Avant).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как, например и предпочтительно, с D-тироксинам, 3,5,3'-триодотиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как, например и предпочтительно, с ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как, например и предпочтительно, с BMC-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как, например и предпочтительно, с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как, например и предпочтительно, с имплитапидом, BMC-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как, например и предпочтительно, с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с агонистом PPAR-δ, как, например и предпочтительно, с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как, например и предпочтительно, с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором липазы, как, например и предпочтительно, с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как, например и предпочтительно, с холестирамином, колестиолом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как, например и предпочтительно, с ингибиторами ASBT (= IBAT), как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с антагонистом липопротеина, как, например и предпочтительно, с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с sGC-модуляторами (модуляторами растворимой гуанилатциклазы), как, например и предпочтительно, с риоцигуат, цинацигуат, верицигуат или BAY 1101042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с одним из влияющих на метаболизм глюкозы биологически активным веществом, как, например и предпочтительно, с инсулином, сульфонилмочевинной, акарбозой, DPP4 ингибиторами, GLP-1 аналогом или SGLT-1 ингибитором.

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или более дополнительными биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из понижающих кровяное давление активных веществ, антиаритмических биологически активных веществ, антагонистов рецептора вазопрессина, ингибиторов ФДЭ-5, блокаторов агрегации тромбоцитов, sGC-активаторов и sGC-стимуляторов.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как, например, оральным, парентеральным, легочным, назальным, сублингвальным, язычным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в пригодной для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению пригодны быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как, например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипоясочно) или включая ступень всасывания (например, с помощью ингаляций, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрескожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения пригодны формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения пригодны, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители, аэрозоли с дозаторами), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые язычным, сублингвальным или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное или парентеральное применение, в частности, оральное, внутривенное применение и легочное применение (с помощью ингаляций).

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам относятся и другие наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиокислители, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество примерно 0.001-1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01-0.5 мг/кг массы тела для достижения желаемого результата. Для орального применения дозировка составляет примерно 0.01-100 мг/кг, предпочтительно примерно 0.01-20 мг/кг и весьма предпочтительно 0.1-10 мг/кг веса человека.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так, в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в

то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

#### А. Примеры

Сокращения и аббревиатуры.

AAV	Общие технологические инструкции
abs.	абсолютно
AIBN	азобис(изобутиронитрил)
aq.	водный, водный раствор
br:	шир. (при ЯМР-сигнале)
Прим.	Пример
Bu	бутил
c	концентрация
ca.	около, примерно
cat.	каталитически
КДИ (CDI)	карбонилдиимидазол
CI	химическая ионизация (при МС)
d	дублет (при ЯМР)
d	день (дни)
DCM	дихлорметан
dd	дублет дублета (при ЯМР)
de	диастереоизомерный избыток
DEA	диэтиламин
dest.	дистиллированный
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-N,N-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
dt	дублет триплета (при ЯМР)
d. Th.	теор. выход (во время химического выхода)
ee	энантиомерный избыток
EI	ионизация электронным ударом (при МС)

энт	насыщенный энантиомерами, энантиомер
Äq.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
GC	газовая хроматография
GC/MC	Газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
h	час(ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторофосфат
HPLC	ВЭЖХ (жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография)
konz.	концентр. (в растворе)
LC	жидкостная хроматография
LC/MC	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
Lit.	литературный источник
m	мультиплет (при ЯМР)
M	молярн. (в растворе)
Me	метил
мин	минута (минуты)
МС	масс-спектрометрия
NBS	1-бромпирролидин-2,5-дион
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
q (или quart)	квартет (при ЯМР)
qd	квартет дублета (при ЯМР)
кол.	количественный выход (во время химического выхода)
квинт.	квинтет (при ЯМР)
рас	рацемат
RP	обратная фаза (обращенная фаза, при ВЭЖХ)
КТ	комнатная температура
КТ	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии, ЖХ/МС)
сек:	синглет (при ЯМР)
sept	септетт (при ЯМР)
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
t:	триплет (при ЯМР)
tBu	трет-бутил
td	триплетт дублета (при ЯМР)
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
ср.	по сравнению
об/об	отношение объема к объему (раствора)
ксантофос	9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)-ксантен
zus.	вместе

Методы высокопроизводительной жидкостной хроматографии и жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией:

## Метод 1.

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-индикация: 208-400 нм.

## Метод 2.

Инструмент МС: Waters (Micromass) QM; инструмент ВЭЖХ: Agilent 1100 серия; колонки: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0×50 мм 3.5-Micron; растворитель А: 1 л воды + 0.01 мл карбоната аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 98% А → 0.2 мин 98% А → 3.0 мин 5% А → 4.5 мин 5% А; печь: 40°C; поток: 1.75 мл/мин; УФ-индикация: 210 нм.

## Метод 3.

Тип прибора масс-спектрометрии: Thermo Scientific FT-МС; тип прибора UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонки Waters, HSST3, 2.1×75 мм, C18 1.8 мкм; растворитель А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 10% В → 1.7 мин 95% В → 23.5 мин 95% В; печь: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; УФ-индикация: 210 нм/Optimum Integration Path 210-300 нм.

## Метод 4.

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ-индикация: 210-400 нм.

## Метод 5.

Прибор: Agilent MC Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 2.1.8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 1.20 мл/мин; УФ-индикация: 205-05 нм.

## Метод 6.

Прибор: Thermo DFS, Trace GC Ultra; колонки: Restek RTX-35, 15 м × 200 мкм × 0.33 мкм; постоянный поток с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (оставить на 3.33).

## Другие данные.

Процентные показания в следующих примерах и тестовых испытаниях являются, если не указано ничего другого, массовыми процентами; части являются массовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах относятся соответственно к объему.

При очистке соединений согласно изобретению с помощью препаративной ВЭЖХ вышеописанными методами, в которых элюенты содержат такие добавки, как, например, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или аммиак, могут возникать соединения согласно изобретению в виде соли, например в виде трифторацетата, формиата или соли аммония, если соединения согласно изобретению содержат достаточно основных или кислотных функциональностей. Такую соль можно превратить различными, известными специалисту способами, в соответствующее свободное основание или кислоту.

Данные о чистоте, как правило, относятся к соответствующей интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, их также дополнительно можно установить при помощи <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектра. Если не указывается чистота, то, как правило, речь идет о 100%-ной чистоте согласно автоматической интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, или чистота не определена.

Данные к выходу в % теор. вых., как правило, исправлены с учетом чистоты, если указана чистота <100%. При загрузке веществ, содержащих растворитель, или загрязненных веществ выход может формально составлять ">100%"; в этих случаях выход не исправлен с учетом растворителя или чистоты.

Следующие описания образцов сочетания <sup>1</sup>Н-ЯМР-сигналов частично выбраны непосредственно из данных ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) и, при необходимости, принимаются во внимание. Дополнительно к этим <sup>1</sup>Н-ЯМР-данным при определенных обстоятельствах присутствуют дополнительные расширенные сигналы, вызванные присутствующей динамикой молекул (в частности, в диапазоне 2.50-4.20 ч./млн), которые не указывают отдельно. Частично данные SpecManager согласовывают вручную. Согласованные вручную или предоставленные описания, как правило, ориентированы на внешние свойства данных сигналов и, при необходимости, не полностью соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. Как правило, данные относятся к химическому сдвигу к центру упомянутого сигнала. При широком мультиплете представлены данные интервала. Закрытые растворителем или водой сигналы или сопоставляют опытным путем, или не указывают. Очень расширенные сигналы, например, вызванные быстрым вращением частей молекул или по причине замещенных протонов, также располагают опытным путем (часто указывают в виде широкого мультиплет или широкого синглета) или не указывают.

<sup>1</sup>H-ЯМР-данные выбранных примеров записывают в виде пикового списка <sup>1</sup>H-ЯМР. К каждому сигнальному пику сначала приводят  $\delta$ -величину в ч./млн и затем указывают интенсивность сигнала в круглых скобках. Пара данных  $\delta$ -величина - интенсивность сигнала различных сигнальных пиков отделены друг от друга запятыми. Поэтому список пиков примеров имеет форму:  $\delta_1$  (интенсивность),  $\delta_2$  (интенсивность), ...,  $\delta_i$  (интенсивность), ...,  $\delta_n$  (интенсивность<sub>n</sub>).

Интенсивность четких сигналов находится в отношениях корреляции с высотой сигналов в печатном примере спектра ЯМР в см и показывает по сравнению с другими сигналами действительное соотношение интенсивности сигнала. В широких сигналах могут быть представлены несколько пиков или середина сигнала и ее относительная интенсивность по сравнению с самым интенсивным сигналом в спектре. Списки пиков <sup>1</sup>H-ЯМР схожи с классическими печатными списками <sup>1</sup>H-ЯМР и обычно содержат все пики, которые упоминают классические ЯМР-интерпретации. Кроме того, они могут, как и классические печатные списки <sup>1</sup>H-ЯМР, показывать сигналы растворителей, стереоизомеров необходимых соединений, которые также являются предметом изобретения, и/или пики примесей. Пики стереоизомеров мишеневидных соединений и/или пиков примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики необходимых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для соответственных способов получения. Таким образом, их пики могут помогать при распознавании воспроизведения нашего способа получения при помощи "отпечатков пальцев" побочного продукта. Эксперт, который оценивает пики необходимых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирование, или с помощью полученных опытным путем, анализируемых ожидаемых значений), по мере необходимости может изолировать пики необходимых соединений, причем, при необходимости, применяют дополнительный фильтр интенсивности. Такое изолирование было бы похоже на упомянутое отображение пиков в классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Подробное описание изложения данных ЯМР в виде пиковых списков можно найти в публикации "Citation of ЯМР Peaklist Data within Patent Applications" (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 августа 2014 <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В программе сортировки пиков (Peak Picking Routine), которая описана в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен 1-4%. В зависимости от вида химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение <1%.

Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

Для всех реактантов и реагентов, получение которых далее не описано подробно, считается, что они относятся к имеющимся в продаже коммерческим веществам. Для всех остальных реактантов и реагентов, получение которых далее также не описано и которые не имеются в продаже или относятся к исходным веществам, которые не являются общедоступными, есть ссылка на опубликованную литературу, в которых описано их получение.

Общие технологические инструкции.

AAV1.

Раствор соответствующей карбоновой кислоты (1-2 экв.) в ДМФ (0.08-0.12 М) смешали с N,N-диизопропилэтиламином (1.4-1.5 экв. или 2.4-3.0 экв., если в качестве гидрохлорида использовали амин) и НАТУ (1.0-1.65 экв.) и размешивали смесь в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили соответствующий амин (1.04-1.5 экв.) и повторно перемешивали смесь в течение 0.25-2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию завершили добавлением воды и 1 М водной соляной кислоты. Осадок отфильтровали, поместили в DCM, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Альтернативно, экстрагировали после подкисления этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили объединенные органические фазы над сульфатом магния или натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Затем исходное вещество очистили или методом нормально-фазовой хроматографии (силикагель, элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смесь дихлорметан-метанол), или с помощью препаративной RP-ВЭЖХ (обращенно-фазовой ВЭЖХ) (градиент вода-ацетонитрил). Альтернативно, реакционную смесь разбавили небольшим количеством ацетонитрила, воды и муравьиной кислоты и очистили полученный сырой раствор с помощью RP-ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил). Другие альтернативные варианты переработки, если они проводятся, описаны в соответствующих экспериментах.

AAV2.

Нагревали карбонат калия или цезия (1.5-2.5 экв.) в реакционном сосуде в вакууме. Охладили до комнатной температуры и заполнили аргоном. Добавили ацетат палладия (0.1-0.36 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантен (ксантфос, 0.18-0.36 экв.) и диоксан (0.04-0.12 М) и дегазировали суспензию в течение 10 мин при комнатной температуре в потоке аргона. Затем добавили соответствующий амид (1.0-1.0 экв.) и соответствующий 7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин (1.0 экв.). Перемешивали в течение 1 ч (или до полного превращения после аналитической ВЭЖХ или тонкослойной хроматографии) с соответствующими смесями растворителей) при 80-110°C. Затем охладили до комнатной температуры и удалили все летучие компоненты при пониженном давлении или альтернативно вылили реакционную смесь на воду, установили значение pH с помощью 1 М водной соляной кислоты pH 1, экс-

трагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, промыли объединенные органические фазы насыщенным, водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Затем исходное вещество очистили или методом нормально-фазовой хроматографии (элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смесь дихлорметан-метанол), или с помощью препаративной RP-ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил). Альтернативно, реакционную смесь разбавили небольшим количеством ацетонитрила, воды и муравьиной кислоты или TFA и очистили полученный сырой раствор с помощью RP-ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил). Другие альтернативные варианты переработки, если они проводятся, описаны в соответствующих экспериментах.

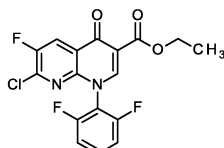
ААВЗ.

Раствор соответствующего 7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридина в ДМФ (0.10-0.22 М) смешали с соответствующим амином (1.2 экв.) и DIPEA (1.5-3.5 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем исходный продукт или очистили после водной обработки и экстрагирования соответствующим органическим растворителем с помощью нормально-фазовой хроматографии (элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смесь дихлорметан-метанол), или с помощью препаративной RP-ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил). Альтернативно, реакционную смесь разбавили небольшим количеством ацетонитрила, воды и муравьиной кислоты и очистили полученный сырой раствор с помощью RP-ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил). Другие альтернативные варианты переработки, если они проводятся, описаны в соответствующих экспериментах.

### Исходные и промежуточные соединения

Пример 1А.

7-Хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



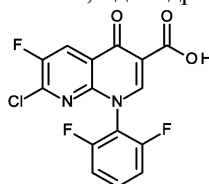
Раствор из 6.00 г (17.8 ммоль) 2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (получение описано в US 4840954 А, Пример G, этап 1, с. 7) и 3.23 г (24.9 ммоль) 2,6-дифторанилина в 30 мл дихлорметана смешали с 21.8 мл (125 ммоль) DIPEA и размешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили 2.47 г (17.8 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи обратным потоком. Смесь разбавили 200 мл дихлорметана и дважды промыли 150 мл 1 М водной соляной кислоты. Органическую фазу декантировали, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Разбавили с 80 мл трет-бутилметилового эфира, откачали осадок и промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира. Получили 3.22 г (45% теор. вых., 95.7% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 383$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

Пример 2А.

7-Хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



3.22 г (8.41 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты поместили в 25.2 мл воды, смешали с 25.2 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 25.2 мл ТГФ и перемешивали в течение 4 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, откачали осадок, дважды промыли по 30 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 4.1 г (кол., 96.8% чистоты) указанного в заголовке соединения.

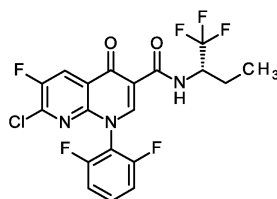
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 355$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 13.70 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H).

Пример 3А.

7-Хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты





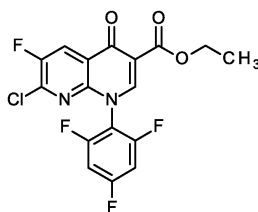
Согласно AAV1 соединили 1.00 г (2.82 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 553 мг (3.38 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин-гидрохлорида в присутствии 1.29 г (3.38 ммоль) NATU и 1.96 мл (11.3 ммоль) DIPEA в 20 мл ДМФ. Перемешивали в течение 1 мин и добавили реакционный раствор на смесь из воды, 1 М водной соляной кислоты и этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу четырежды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Исходный продукт растворили в небольшом количестве этилового эфира уксусной кислоты и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты, 5:1). Фракции объединили, сгустили в вакууме и в течение ночи лиофилизировали остаток из ацетонитрила. Получили 331 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.32$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 464 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.84 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.85-4.71 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 4А.

7-Хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



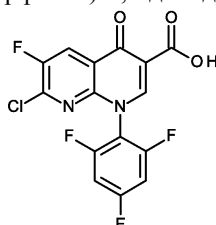
Раствор из 12.0 г (35.7 ммоль) 2-[(2,6-дихлор-5-фторпиримидин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (US4840954 А, Пример G, этап 1, с. 7) и 7.35 г (49.9 ммоль) 2,4,6-трифторанилина в 60 мл дихлорметана смешали с 43.5 мл (250 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили 4.93 г (35.7 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи обратным потоком. Затем смесь разбавили 200 мл дихлорметана и трижды промыли 150 мл 1 М водной соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Разбавили со 100 мл трет-бутилметилового эфира, откачали осадок и трижды промыли 20 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 8.80 мг (58% теор. вых., 94.6% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.01$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 401 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Пример 5А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



8.80 г (21.9 ммоль) 7-хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты поместили в 66.2 мл воды, смешали с 66.2 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 66.2 мл ТГФ и перемешивали в течение 4 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, откачали осадок, четыре раза промыли 40 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 7.37 г (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

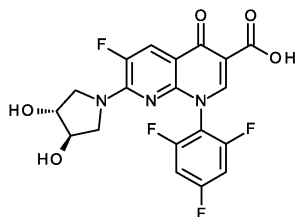
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 373 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 13.67 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H).

Пример 6А.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-

## 1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



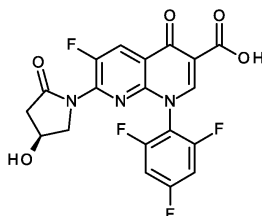
К раствору 3.60 г (9.66 ммоль) 7-хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 1.48 г (10.6 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорида в 50 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 5.89 мл (33.8 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь смешали со 150 мл воды и 100 мл водной 1 М соляной кислоты и откачали образовавшийся осадок. Остаток промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.96 мг (93% теор. вых., 94.6% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.23$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 440$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 15.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 5.30-5.14 (m, 2H), 4.09-3.64 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 0.6H, частично с резонансом воды), 3.15-3.01 (m, 1H).

Пример 7А.

6-Фтор-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота

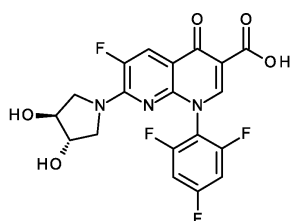


Согласно AAV2 100 мг (268 мкмоль) 7-хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты превращали с 32.6 мг (322 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 92.7 мг (671 мкмоль) карбоната калия, 6.0 мг (27 мкмоль) ацетата палладия и 33 мг (54 мкмоль) ксанфоса в 2.4 мл диоксана при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили 1 мл водной 1 М соляной кислоты и 1 мл ДМСО и сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Получили 61.7 мг (42% теор. вых., 80% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.19$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 438$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8А.

7-[(3S,4S)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



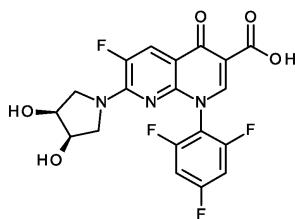
К раствору 240 мг (644 мкмоль) 7-хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 73.0 мг (10.6 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диола в 3.3 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 280 мл (33.8 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 0.4 мл водной 1 М соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Получили 232 мг (74% теор. вых., 94.4% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.69$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 440$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 15.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.33-5.10 (m, 2H), 4.10-3.63 (m, 4H), 3.29-3.20 (m, 0.8H, частично с резонансом воды), 3.15-3.00 (m, 1H).

Пример 9А.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



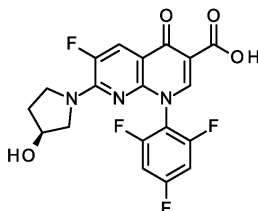
К раствору 250 мг (671 мкмоль) 7-хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 103 мг (738 мкмоль) *цис*-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в 3.3 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 409 мкл (2.35 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкислили 7 мл водной 1 М соляной кислоты, смешали с 15 мл воды и откачали осадок. Остаток промыли водой и лиофилизировали. Получили 256 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.71$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 440$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 15.0 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 5.15-4.89 (m, 2H), 4.13-3.86 (m, 3H), 3.61 (br. s, 1H), 3.21 (br. s, 1H), 3.04 (br. s, 1H).

Пример 10А.

6-Фтор-7-[(3*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



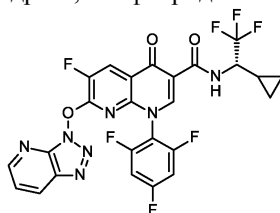
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (800 мг, 2.15 ммоль) поместили в 8 мл ДМФ, смешали с (3*S*)-пирролидин-3-олом (206 мг, 2.36 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламином (1.3 мл, 7.5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили на воду, смешали с 1 М соляной кислотой и этилацетатом. Отделили органическую фазу и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили. Продукт размешали с ацетонитрилом, отфильтровали, повторно промыли охлажденным ацетонитрилом и высушили. Получили 770 мг (85% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.82$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 424$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.22), 0.008 (2.03), 1.909 (0.87), 2.074 (16.00), 3.222 (0.71), 3.875 (0.53), 4.309 (0.50), 5.024 (1.35), 7.565 (2.70), 7.586 (4.97), 7.608 (2.81), 8.037 (5.77), 8.068 (5.70), 9.043 (10.89), 15.025 (9.55).

Пример 11А.

*N*-[(1*S*)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



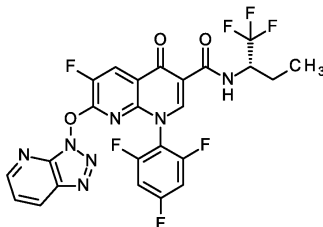
Согласно AAV1 превратили 500 мг (1.34 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 283 мг (1.61 ммоль) (1*S*)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 612 мг (1.61 ммоль) HATU и 935 мкл (5.37 ммоль) DIPEA в 10 мл ДМФ. Перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавили реакционный раствор на смесь из воды и этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу четырежды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Органические фазы объединили с 50 мл pH 7 буферного раствора и дважды промыли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Вещество растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и отфильтровали через силикагель и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Фракции объединили, сгустили в вакууме и в течение ночи лиофилизировали остаток из ацетонитрила. Получили 534 мг (66% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.21$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 594$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 10.01 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.36-0.28 (m, 1H).

Пример 12А.

6-Фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



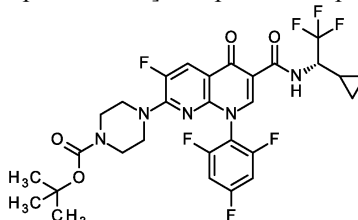
Согласно AAV1 превратили 500 мг (1.34 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 263 мг (1.61 ммоль) (S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 612 мг (1.61 ммоль) HATU и 935 мкл (5.37 ммоль) DIPEA в 9.5 мл ДМФ. Перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и добавили реакционный раствор на смесь из воды и этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу четырежды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Органические фазы с 50 мл pH 7 буферного раствора и дважды промыли 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Вещество растворили в этиловом эфире уксусной кислоты и отфильтровали через силикагель и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Фракции объединили, сгустили в вакууме и в течение ночи лиофилизировали остаток из ацетонитрила. Получили 522 мг (66% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.19 мин; МС (ESIpos): m/z = 582 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 9.85 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.63 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 4.81-4.66 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 13А.

трет-Бутил-4-[6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-3-фтор-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат

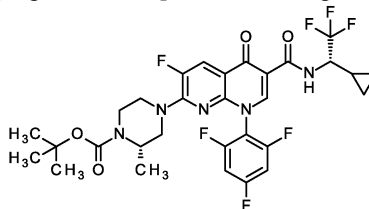


7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (60.0 мг, 122 мкмоль) поместили в 1.2 мл ацетонитрила, смешали с трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом (45.3 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (74 мкл, 430 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор сгустили в вакууме и применяли на следующем этапе без очистки. Получили 113 мг целевого соединения (кол. выход, чистота примерно 69%).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.61 мин; МС (ESIpos): m/z = 644 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 14А.

трет-Бутил-(2S)-4-[6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-3-фтор-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



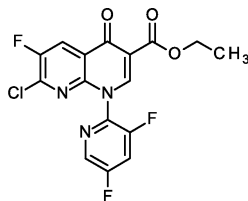
7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (60.0 мг, 122 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ, смешали с трет-бутил-(2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилатом (34.1 мг, 170 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (74 мкл, 430 мкмоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор поместили в этилацетат и трижды встряхнули с полунасыщенным раствором хлорида аммония. Объеди-

ненные водные фазы один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 82 мг целевого соединения (91% теор. вых., чистота 90%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.64$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 658$   $[M+H]^+$ .

Пример 15А.

7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



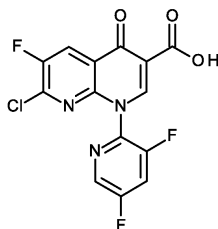
Раствор из 6.00 г (17.8 ммоль) 2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (US 4840954, 1989, Пример G, этап 1, с. 7) и 3.25 г (25.0 ммоль) 2-амино-3,5-дифторпиридина в 30 мл дихлорметана смешали с 21.8 мл (125 ммоль) DIPEA и размешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили 2.47 г (17.8 ммоль, 1 экв.) карбоната калия и нагревали в течение ночи обратным потоком. Затем добавили еще один эквивалент карбоната калия и нагревали дальше в течение ночи обратным потоком. Потом добавили еще один эквивалент карбоната калия и нагревали дальше в течение 3 дней обратным потоком. Смесь разбавили 200 мл дихлорметана и дважды промыли 200 мл 1 М водной соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Разбавили со 80 мл трет-бутилметилового эфира, откачали осадок, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 3.73 г (54% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 384$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Пример 16А.

7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



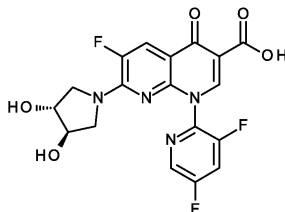
3.60 г (9.38 ммоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты поместили в 28.3 мл воды, смешали с 28.3 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 28.3 мл ТГФ и повторно перемешивали в течение 4 ч при 110°C. Потом по очереди добавили дважды по 28.3 мл 36%-ной водной соляной кислоты и перемешивали в течение 2 дней при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, откачали осадок, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.25 г (96% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.90$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 356$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 13.71 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H).

Пример 17А.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



К раствору 1.50 г (4.22 ммоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 648 мг (4.64 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорида в 21 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 2.57 мл (14.8 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение

2 ч при комнатной температуре. Подкислили с помощью 1 М соляной кислоты и затем разбавили 100 мл воды и 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу дважды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 50 мл рН7-буферного раствора и один раз 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали с 20 мл трет-бутилметилового эфира, декантировали и высушили осадок в высоком вакууме. Получили 1.41 г (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.07$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 423 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 15.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66-8.61 (m, 1H), 8.41-8.34 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 5.34-5.06 (m, 2H), 4.14-3.59 (m, 4H), 3.44-3.20 (m, 1H, частично или с резонансом воды), 3.19-3.01 (m, 1H).

Пример 18А.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

Согласно ААV3 300 мг (843 мкмоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторопиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 3.1 мл ДМФ смешали с 81 мг (928 мкмоль) (S)-3-пирролидинола и 0.514 мл (2.95 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем еще раз добавили 20 мг (232 мкмоль) (S)-3-пирролидинола и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой и сразу очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Получили 244 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.36$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 407 [M+H]^+$ .

Пример 19А.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота

К раствору 500 мг (1.41 ммоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторопиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 169 мг (1.55 ммоль) 3-гидроксиазетидин-гидрохлорида в 7 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 857 мкл (4.92 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Подкислили с помощью 1 М соляной кислоты, разбавили 30 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Откачали осадок (первая фракция продукта). Фазы разделили и водную фазу дважды экстрагировали 15 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 15 мл рН 7 буферного раствора и один раз 15 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток размешали с 210 мл трет-бутилметилового эфира, декантировали и высушили осадок в высоком вакууме (вторая фракция продукта). Комбинированно получили 476 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.35$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 393 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 14.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.81-3.50 (m, 5H).

Пример 20А.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

К раствору 500 мг (1.41 ммоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторопиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 191 мг (1.55 ммоль) 3-метилазетидин-3-ол-гидрохлорида в 7 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 857 мкл (4.92 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Подкислили с помощью водной 1 М соляной кислоты, разбавили 40 мл воды и откачали осадок. Остаток трижды промыли по 5 мл воды и высушили в высоком вакууме. Получили 534 мг (93% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.43$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 407 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 14.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.39-8.32 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.48-3.49 (m, 4H), 1.38 (s, 3H).

Пример 21А.

Этил-(2Z)-2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиакрилат.

Этил-3-(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат (19.5 г, 69.6 ммоль) и триэтиловый эфир ортомуравьиной кислоты (23.1 мл, 140 ммоль) поместили в ангидрид уксусной кислоты (46 мл, 490 ммоль) и перемешивали смесь при 140°C в течение ночи. Затем реакционную смесь сгустили в вакууме и превратил без дальнейшей переработки для последующих этапов. Исходили из количественного выхода.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.00$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 336 [M+H]^+$ .

Пример 22А.

Этил-7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат

(смесь атропоизомеров).

В атмосфере аргона этил-(2Z)-2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиакрилат (24.0 г, 71.4 ммоль) и 2-хлор-4,6-дифторанилин (16.3 г, 100 ммоль) положили в 120 мл дихлорметана и смешали при комнатной температуре с N,N-диизопропилэтиламином (87 мл, 500 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили карбонат калия (9.87 г, 71.4 ммоль) и перемешивали в течение ночи обратным потоком. Реакционную смесь охладили, разбавили 300 мл дихлорметана и трижды промыли по 180 мл 1 М соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Полученную таким образом суспензию размешали в 150 мл трет-бутилметилового эфира. Раствор сгустили в вакууме. Полученное исходное вещество очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат 10/1 на 5/1 на 2/1). Получили 13.75 г целевого соединения (46% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 417 [M+H]^+$ .

Пример 23А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота (смесь атропоизомеров).

Этил-7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (6.00 г, 99% чистоты, 14.2 ммоль) превратили в суспензию в 43 мл ТГФ. Добавили воду (43 мл) и концентрированную соляную кислоту (43 мл) и оставили перемешиваться смесь в течение 4 ч при температуры ванны 110°C. Затем органический растворитель сгустили в вакууме. Суспензию смешали с 20 мл воды и отфильтровали образовавшийся осадок. Получили 5.12 мг целевого соединения (92% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 389 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.01), 0.008 (2.85), 2.327 (0.79), 2.671 (0.75), 7.752 (1.44), 7.758 (2.19), 7.774 (2.10), 7.782 (6.12), 7.794 (2.31), 7.805 (5.86), 7.816 (1.78), 8.760 (8.43), 8.778 (8.40), 9.250 (16.00), 13.654 (2.73).

Пример 24А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров).

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (смесь атропоизомеров, 1.50 г, 3.85 ммоль) поместили в 34 мл ДМФ. Добавили НАТУ (1.47 г, 3.85 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.6 мл, 9.3 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин-гидрохлорид (745 мг, 4.24 ммоль) и оставили перемешиваться в течение 2 мин при комнатной температуре. Реакция произошла без контроля реакции. Смесь добавили на 340 мл воды. Твердое вещество, выпавшее при этом в осадок, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 2.13 мг целевого соединения (62% теор. вых., чистота 57%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.46$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 510 [M+H]^+$ .

Пример 25А.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота (смесь атропоизомеров).

К раствору 500 мг (1.29 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (смесь атропоизомеров) и 648 мг (4.64 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорида в 21 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 2.57 мл (14.8 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Размешали в 100 мл воды и откачали осадок. Остаток промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 463 мг (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.30$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 456 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 15.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 5.22 (br. s, 2H), 4.09-3.64 (m, 4H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.11-2.94 (m, 1H).

Пример 26А.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

К раствору 1.00 г (2.82 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 433 мг (3.10 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорида в 15.4 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 1.72 мл (9.87 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь подкислили с помощью 1 М соляной кислоты, разбавили 200 мл воды и 100 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу дважды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 25 мл рН 7 буферного раствора и один раз 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 1.03 г (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.19$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 422$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 15.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 5.28-5.14 (m, 2H), 4.09-3.62 (m, 4H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 1H).

Пример 27А.

Этил-(2Z)-3-этокси-2-[(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)карбонил]акрилат

Взяли этил-3-оксо-3-(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)пропаноат (1.6 г, 5.40 ммоль) и (диэтоксиметокси)этан (1.80 мл, 1.3 ммоль) и добавили ангидрид уксусной кислоты (3.31 мл, 35.1 ммоль). Перемешивали в течение ночи при 140°C. Смесь выпарили и превращали дальше без последующей очистки (прием 100% превращение).

Пример 28А.

Этил-6,7-дихлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.

В атмосферу аргона поместили этил-(2Z)-3-этокси-2-[(2,5,6-трихлорпиридин-3-ил)карбонил]акрилат (прием: 1.90 г, 5.39 ммоль) из предварительного этапа и 2,4,6-трифторанилин (1.11 г, 7.54 ммоль) в 50 мл дихлорметана. Добавили N,N-диизопропилэтиламин (6.6 мл, 38 ммоль) и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили карбонат калия (745 мг, 5.39 ммоль) и перемешивали обратным потоком в течение ночи. Реакционную смесь разбавили 120 мл дихлорметана и дважды промыли 40 мл 1 М соляной кислоты, высушили и сгустили. Остаток очистили через силикагель (растворитель: циклогексан/этилацетат = 4:1). Фракции, содержащие вещество, сгустили. Получили 0.298 г (13% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 417$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 29А.

6,7-Дихлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

292 мг этил-6,7-дихлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (700 мкмоль) положили в ТГФ (4.0 мл, 49 ммоль), этанол (2.0 мл, 34 ммоль) и воду (1.0 мл) и при комнатной температуре подкислили концентрированной соляной кислотой (примерно 2 мл) и затем перемешивали в течение 4 дней при 110°C. Остаток отфильтровали, промыли водой и высушивали в течение ночи в высоком вакууме. Получили 253 мг (90% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 389$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 30А.

6-Хлор-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

253 мг 6,7-дихлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (97% чистоты, 631 мкмоль) растворили в ДМФ (6.0 мл, 78 ммоль). Добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорид (99.8 мг, 97% чистоты, 694 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (384 мкл, 2.2 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Разбавили 20 мл воды, 5 мл 1 М соляной кислоты и 20 мл этилацетата. Отделили органические фазы и водную фазу трижды экстрагировали 20 мл этилацетата. Объединенные органические фазы дважды промыли 20 мл буферного раствора (рН 7) и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 172 мг (57% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 456$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.50), 0.008 (4.41), 0.146 (0.53), 1.157 (0.75), 1.175 (1.58), 1.193 (1.14), 1.211 (0.80), 1.229 (0.63), 1.263 (0.54), 1.988 (2.86), 2.327 (0.86), 2.366 (0.56), 2.670 (1.04), 2.710 (0.65), 2.731 (7.25), 2.891 (9.16), 3.940 (5.63), 4.003 (0.85), 4.021 (1.18), 4.038 (1.09), 4.056 (0.63), 4.176 (0.54), 4.194 (0.51), 5.210 (10.86), 5.216 (10.51), 5.754 (0.55), 7.582 (5.35), 7.604 (9.75), 7.626 (5.44), 7.952 (1.08), 8.314 (15.84), 9.065 (16.00), 14.776 (6.50).

Пример 31А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорид.

К раствору 300 мг (805 мкмоль) 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 6 мл ТГФ добавили 180 мкл (2.40 ммоль) тионилхлорида и повторно перемешивали в течение 3 ч обратным потоком и затем удалили все летучие компоненты при пониженном давлении. Исходный продукт применяли на последующем этапе без переработки (учитывают количественное превращение).

Пример 32А.

7-Хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору 314 мг (803 мкмоль) 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорида в 20 мл дихлорметана при комнатной температуре добавили 340 мкл (2.40 ммоль) триэтиламина и 156 мг (963 мкмоль) 2,6-дихлоранилина. Перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и в течение ночи при температуре 50°C. Реакционную смесь сгустили и поместили в дихлорметан, дважды промыли 1 М водной соляной кислотой, высушили над сульфатом маг-



ния, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 255 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.28$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 516 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (5.02), 0.008 (4.03), 0.146 (0.49), 1.245 (0.63), 1.260 (0.75), 1.275 (0.44), 2.073 (11.19), 2.328 (0.67), 2.367 (0.63), 2.524 (2.42), 2.670 (0.76), 2.710 (0.70), 2.891 (0.41), 7.381 (3.22), 7.402 (6.06), 7.422 (4.60), 7.596 (16.00), 7.608 (4.71), 7.616 (13.09), 7.629 (7.60), 7.652 (4.03), 8.767 (6.42), 8.786 (6.40), 9.250 (10.90), 11.287 (9.23).

Пример 33А.

Этил-2-[(2,5-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-(диметиламино)акрилат.

2.0 г (10.42 ммоль) 2,5-дихлорникотиновой кислоты в 27 мл дихлорметана при комнатной температуре смешали с 1.34 мл (15.39 ммоль) оксалилхлорида и 4 каплями ДМФ и размешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Затем выпарили чистый раствор, смешали с толуолом и снова выпарили (дважды). Полученный промежуточный продукт растворили в 67 мл толуола, смешали с 2.17 мл (15.60 ммоль) триэтиламина и 1.94 г (13.54 ммоль) этил-(2Е)-3-(диметиламино)акрилата. Смесь размешивали в течение 2.5 ч при 90°C, охладили, отфильтровали и выпарили до получения сухого вещества. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/ этилацетат = 1:1). Получили 4.10 г (кол. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 317 [M+H]^+$ .

Пример 34А.

Этил-6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.

К раствору 2.00 г (6.31 ммоль) этил-2-[(2,5-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-(диметиламино)акрилата в 15 мл этанола добавили 770 мкл (7.60 ммоль) 2,4-дифторанилина в 3.8 мл ТГФ и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем удалили растворитель при пониженном давлении, поместили остаток в 20 мл ДМФ и смешали с 1.31 г (9.48 ммоль) карбоната калия. Затем перемешивали суспензию в течение 1 ч при 100°C, потом охладили до комнатной температуры и добавили воды до 50 мл. Остаток отфильтровали и трижды промыли водой. Получили 1.06 г (46% теор. вых., 91% чистоты) указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующих этапах без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 365 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm = 8.80 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.80-7.88 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Пример 35А.

6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота

К суспензии 1.10 г (3.02 ммоль) этил-6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата в 10 мл ТГФ и 3.6 мл воды добавили 127 мг (3.02 ммоль) гидрохлорида лития моногидрата и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем разбавили 20 мл ТГФ и 20 мл воды и с помощью 1 М водной соляной кислоты установили значение pH 1. Добавили этиловый эфир уксусной кислоты и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель в вакууме. Получили 0.90 г (86% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 337 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm = 13.98 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.26-7.47 (m, 1H).

Пример 36А.

6-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорид.

К раствору 150 мг (446 мкмоль) 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в 3 мл ТГФ добавили 58 мкл (670 мкмоль) дихлорида щавелевой кислоты и ДМФ (каталитическое количество). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и еще один час обратным потоком. Затем удалили все летучие компоненты при пониженном давлении. Исходный продукт применяли на последующем этапе без переработки (учитывают количественное превращение).

Пример 37А.

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 268 мкмоль) поместили в 2.5 мл ацетонитрила, добавили (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорид (51.8 мг, 295 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль). Затем смешали с ТЗР-раствором (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате, 190 мкл, 320 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, и

высушили в высоком вакууме. Получили 145 мг целевого соединения (кол. выход).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 494$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.74), 0.146 (0.69), 0.335 (4.38), 0.348 (3.99), 0.359 (2.50), 0.567 (5.66), 0.579 (6.91), 0.590 (7.00), 0.624 (1.67), 0.651 (2.50), 0.670 (4.11), 0.687 (2.47), 1.224 (2.32), 1.237 (3.75), 1.245 (3.07), 1.257 (3.55), 1.268 (2.06), 2.328 (1.49), 2.366 (1.19), 2.669 (1.43), 2.710 (1.01), 4.370 (2.03), 4.391 (3.66), 4.411 (3.61), 4.433 (1.94), 5.754 (2.89), 7.602 (6.41), 7.624 (12.45), 7.647 (6.50), 8.709 (9.33), 8.728 (9.33), 9.157 (16.00), 9.972 (6.97), 9.996 (6.88).

Пример 38А.

N-Бензил-1,1,1,2,2-пентафторбутан-3-амин (рацемат).

К раствору 2.00 г (12.2 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторобутан-2-она в 10 мл дихлорметана при 0°C добавили 5.40 мл (18.3 ммоль) титантетраизопропоксида и 2.66 мл (24.4 ммоль) бензиламина. Перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре, прежде чем снова охладили до 0°C. Затем добавили 2.14 г (34.1 ммоль) цианоборгидрида натрия, 36 мл метанола и 3 Å молярное сито. Нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь соответственно смешали с небольшим количеством воды и этиловым эфиром уксусной кислоты и отфильтровали. Фильтрат дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток дважды очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан 1/20) и получили 1.65 г (48% теор. вых., 91% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 6):  $R_t = 2.17$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 254$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 7.28-7.36 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).

Пример 39А.

1,1,1,2,2-Пентафторбутан-3-амин-гидрохлорид (рацемат).

К раствору 1.50 г (5.92 ммоль) N-бензил-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амина в 27.4 мл метанола добавили 150 мг палладия на угле (10%) и гидрировали в течение 6 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и удалили растворитель при пониженном давлении. Затем приемник с растворителем, полученным после перегонки, поместили в колбу и смешали с 4н. водной соляной кислотой диоксана и снова сгустили. Остаток промыли диэтиловым эфиром, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 456 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.21 (br. s, 3H), 4.40-4.29 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 40А.

N-Бензил-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амин (рацемат).

К раствору 2.00 г (11.4 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-она в 10 мл дихлорметана при 0°C добавили 5.03 мл (17.0 ммоль) титантетраизопропоксида и 2.48 мл (22.7 ммоль) бензиламина. Перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре, прежде чем снова охладили до 0°C. Затем добавили 2.00 г (31.8 ммоль) цианоборгидрида натрия, 36 мл метанола и 3 Å молярное сито. Нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Затем реакционную смесь соответственно смешали с небольшим количеством воды и этиловым эфиром уксусной кислоты и отфильтровали. Фильтрат дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан 1/20) и получили 989 мг (25% теор. вых., 76% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.27$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 268$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 7.21-7.36 (m, 5H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 41А.

1,1,1,2,2-Пентафторпентан-3-амингидрохлорид (рацемат)

К раствору 980 мг (2.75 ммоль, 75% чистоты) соединения из Примера 40А в 11.3 мл метанола добавили 75 мг палладия на угле (10%) и гидрировали в течение 6 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и удалили растворитель при пониженном давлении. Затем приемник с растворителем, полученным после перегонки, поместили в колбу и смешали с 4 М водной соляной кислотой диоксана и снова сгустили. Остаток промыли диэтиловым эфиром, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 379 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 8.97 (br. s, 3H), 4.16-4.28 (m, 1H), 1.67-1.94 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 41В.

7-Хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты.

Раствор из 12.1 г (38.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 7.83 г (53.2 ммоль) 2,4,6-трифторанилина в 60.5 мл DCM смешали с 46.4 мл (266 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили 5.26 г (38.0 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи обратным потоком. Разбавили 200 мл дихлорметана и дважды промыли 150 мл 1 М водной соляной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Полученную суспензию разбавили со 80 мл трет-бутилметилового эфира, откачали осадок, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 8.60 г (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.97$  мин; 383 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 41С.

7-Хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

8.60 г (22.5 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты (Пример 100А) поместили в 67.7 мл воды, смешали с 67.7 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 67.7 мл ТГФ и перемешивали в течение 4.5 ч при 110°C. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Остаток откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 7.87 г (98% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.95$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 355$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 13.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H).

Пример 42А.

6-Фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

К раствору 600 мг (1.61 ммоль) 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты и 200 мкл (2.30 ммоль) морфолина в 8.0 мл ДМФ при комнатной температуре добавили 840 мкл (4.80 ммоль) DIPEA. Перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом, небольшим количеством и муравьиной кислоты и очистили исходный продукт посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 658 мг (97% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 424$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.48), 0.146 (0.51), 2.328 (0.72), 2.367 (0.64), 2.671 (0.77), 2.711 (0.64), 3.558 (12.72), 3.570 (14.98), 3.602 (16.00), 3.615 (13.62), 5.754 (1.56), 7.568 (4.70), 7.591 (8.79), 7.613 (4.66), 8.159 (7.09), 8.192 (7.01), 9.099 (13.11), 14.766 (1.97).

Пример 43А.

7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору из 600 мг (1.61 ммоль) 7-хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 296 мг (1.77 ммоль) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амин и 840 мкл (4.80 ммоль) DIPEA в 14 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 3.8 мл (6.40 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в ДМФ). Перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь вылили на воду и этиловый эфир уксусной кислоты и разделили фазы. Органическую фазу промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в небольшом количестве ацетонитрила, отфильтровали через миллипористый фильтр и очистили за три этапа посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1 % муравьиной кислоты).

Получили 414 мг (49% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.47$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 522$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.77), -0.008 (7.00), 0.146 (0.77), 2.073 (0.49), 2.328 (0.60), 2.367 (0.60), 2.671 (0.69), 2.711 (0.60), 6.375 (0.60), 6.394 (1.45), 6.412 (2.11), 6.418 (2.09), 6.437 (2.25), 6.454 (1.48), 6.472 (0.55), 7.616 (5.90), 7.638 (11.25), 7.660 (5.93), 8.756 (9.74), 8.774 (9.85), 9.288 (16.00), 10.694 (6.45), 10.720 (6.28).

Пример 44А.

7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору из 250 мг (703 мкмоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 129 мг (773 мкмоль) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амин и 370 мкл (2.10 ммоль) DIPEA в 10 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 1.7 мл (2.80 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом

эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь смешали с 50 мл воды. Остаток откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 259 мг (69% теор. вых., 94% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.34$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 505$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.14), 0.146 (1.21), 0.931 (1.84), 0.949 (3.59), 0.967 (1.98), 1.175 (0.70), 1.243 (2.59), 1.260 (2.64), 1.273 (1.61), 1.298 (0.51), 1.487 (1.14), 1.496 (1.19), 1.668 (0.58), 1.988 (0.51), 2.328 (1.28), 2.366 (0.93), 2.670 (1.21), 2.710 (0.89), 6.406 (1.45), 6.424 (2.05), 6.448 (2.17), 6.467 (1.38), 8.399 (2.33), 8.405 (2.89), 8.426 (4.48), 8.443 (2.54), 8.449 (2.66), 8.615 (0.49), 8.682 (10.68), 8.688 (9.63), 8.753 (9.52), 8.772 (9.52), 8.922 (0.42), 9.184 (1.75), 9.217 (16.00), 9.284 (0.44), 10.705 (5.78), 10.731 (5.69).

Пример 45А.

7-Хлор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат).

К раствору из 250 мг (705 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 166 мг (775 мкмоль) 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амина гидрохлорид (рацемат) и 490 мкл (2.80 ммоль) DIPEA в 7.0 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 1.6 мл (2.80 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь смешали с 50 мл воды. Водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Все органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Получили 360 мг (89% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.45$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 514$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.93), -0.008 (7.96), 0.008 (8.00), 0.146 (0.79), 0.834 (0.71), 0.852 (1.07), 0.950 (1.23), 0.968 (0.79), 1.180 (0.89), 1.234 (2.12), 1.266 (0.69), 1.285 (0.99), 1.302 (0.54), 1.410 (15.56), 1.427 (15.60), 1.497 (0.62), 2.328 (1.15), 2.367 (0.93), 2.671 (1.07), 2.711 (0.83), 4.998 (0.77), 5.020 (1.35), 5.044 (1.59), 5.062 (1.61), 5.086 (1.31), 5.107 (0.69), 7.596 (6.17), 7.618 (11.61), 7.640 (6.35), 7.648 (2.20), 7.754 (0.50), 7.773 (12.55), 7.794 (13.00), 7.811 (1.47), 7.832 (1.53), 8.741 (12.74), 8.762 (12.37), 8.772 (1.71), 8.793 (1.37), 9.057 (0.40), 9.143 (16.00), 9.273 (1.69), 9.986 (6.15), 10.010 (5.94).

Пример 46А.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно ААV3 превратили 360 мг (700 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 81.9 мг (586 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диола гидрохлорид и 430 мкл (2.50 ммоль) DIPEA в 4 мл ДМФ. Реакционную смесь смешали с 1н. соляной кислоты и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 242 мг (60% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.86$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 581$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.01), 0.946 (7.17), 0.965 (16.00), 0.983 (7.77), 1.618 (0.90), 1.636 (1.25), 1.644 (1.05), 1.652 (1.50), 1.662 (1.35), 1.671 (1.20), 1.679 (1.40), 1.697 (1.00), 1.920 (1.30), 2.073 (0.80), 2.329 (0.80), 2.368 (0.70), 2.524 (2.46), 2.671 (0.85), 2.711 (0.75), 3.055 (2.76), 3.087 (3.71), 3.239 (2.36), 3.262 (1.76), 3.353 (3.76), 3.606 (2.06), 3.627 (1.71), 3.929 (3.46), 4.050 (3.46), 4.826 (0.80), 4.850 (1.15), 4.876 (1.10), 4.902 (0.85), 5.144 (4.97), 5.152 (4.97), 5.235 (5.02), 5.244 (4.87), 6.770 (7.32), 6.792 (7.52), 7.544 (2.71), 7.566 (4.82), 7.584 (2.76), 8.268 (8.58), 8.290 (8.13), 8.815 (14.50), 10.470 (4.97), 10.495 (4.76).

Пример 47А.

7-Хлор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат).

К раствору из 250 мг (705 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 155 мг (775 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амина гидрохлорид (рацемат) и 490 мкл (2.80 ммоль) DIPEA в 7.0 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 1.6 мл (2.80 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение 30 мин при 80°C. Удалили растворитель при пониженном давлении и очистили исходный продукт посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 325 мг (83% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.37$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 500$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.17), -0.008 (16.00), 0.008 (8.86), 0.146 (1.23), 0.849 (0.84), 0.942 (1.10), 0.959 (0.65), 1.233 (1.59), 1.283 (0.62), 1.409 (11.07), 1.426 (10.77), 1.487 (0.55), 2.327

(1.53), 2.366 (1.43), 2.524 (9.70), 2.670 (1.62), 2.710 (1.46), 5.020 (0.94), 5.042 (1.20), 5.060 (1.20), 5.086 (1.01), 7.595 (4.38), 7.617 (8.11), 7.639 (4.35), 7.772 (8.18), 7.793 (8.31), 7.811 (0.97), 7.832 (1.04), 8.741 (8.18), 8.761 (7.89), 8.772 (1.07), 8.793 (0.88), 9.142 (10.90), 9.272 (1.14), 9.985 (4.28), 10.009 (4.19).

Пример 48А.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно ААV3 превратили 325 мг (650 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) с 76.1 мг (545 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диола гидрохлорид и 400 мкл (2.30 ммоль) DIPEA в 3.7 мл ДМФ. Реакционную смесь смешали с 1N соляной кислоты и экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 239 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 567 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.388 (15.08), 1.401 (16.00), 2.672 (0.88), 3.053 (3.67), 3.086 (4.68), 3.601 (3.82), 3.929 (6.14), 4.052 (6.04), 5.005 (2.33), 5.146 (6.42), 5.237 (6.35), 6.768 (5.34), 6.790 (5.44), 7.564 (8.09), 8.261 (5.29), 8.283 (5.16), 8.808 (8.64), 10.549 (4.91), 10.573 (4.81).

Пример 49А.

7-Хлор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору из 250 мг (705 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 127 мг (775 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида и 490 мкл (2.80 ммоль) DIPEA в 7.0 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 1.6 мл (2.80 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение 30 мин при 80°C. Удалили растворитель при пониженном давлении и смешали реакционную смесь с 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, повторно промыли водой и высушили. Получили 297 мг (88% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.34$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 464 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.062 (0.91), -0.008 (0.99), 0.008 (1.16), 1.653 (16.00), 7.597 (1.19), 7.618 (2.22), 7.641 (1.22), 7.767 (2.50), 7.788 (2.63), 8.746 (2.59), 8.767 (2.51), 9.080 (3.17), 10.101 (2.55).

Пример 50А.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААV3 превратили 297 мг (666 мкмоль) 7-хлор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 102 мг (733 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 410 мкл (2.30 ммоль) DIPEA в 6.0 мл ДМФ. Реакционную смесь смешали с 20 мл воды и водной 1n. соляной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровали, повторно промыли водой и высушили. Получили 272 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.73$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 531 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.79), 0.008 (1.49), 1.634 (16.00), 2.073 (5.68), 3.052 (0.77), 3.083 (1.03), 3.226 (0.66), 3.235 (0.76), 3.257 (0.63), 3.268 (0.68), 3.348 (1.35), 3.593 (0.56), 3.603 (0.65), 3.621 (0.52), 3.630 (0.49), 3.923 (0.97), 4.046 (0.97), 6.759 (1.98), 6.782 (2.03), 7.545 (0.73), 7.567 (1.31), 7.585 (0.74), 8.266 (2.23), 8.289 (2.10), 8.739 (3.50), 10.653 (2.89).

Пример 51А.

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору из 4.00 г (11.3 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 2.18 г (12.4 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида и 7.9 мл (45.0 ммоль) DIPEA в 110 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 26 мл (45.0 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение 30 мин при 80°C. Удалили растворитель при пониженном давлении и смешали реакционную смесь со 150 мл воды. Остаток отфильтровали, повторно промыли водой и высушили. Получили 5.30 г (95% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 476 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.55), -0.062 (4.39), 0.008 (4.02), 0.146 (0.52), 0.322 (1.81), 0.335 (3.73), 0.348 (3.42), 0.361 (1.95), 0.370 (1.38), 0.566 (5.17), 0.580 (6.61), 0.589 (5.43), 0.609

(2.33), 0.623 (1.38), 0.645 (1.67), 0.652 (2.21), 0.666 (3.50), 0.679 (1.90), 0.688 (2.13), 0.694 (2.24), 0.716 (0.40), 0.850 (0.43), 0.934 (1.01), 1.157 (1.38), 1.175 (2.70), 1.193 (1.52), 1.202 (0.83), 1.215 (1.55), 1.223 (2.13), 1.235 (3.76), 1.244 (3.07), 1.256 (3.56), 1.265 (2.10), 1.275 (1.49), 1.282 (1.41), 1.300 (0.57), 1.486 (0.80), 1.989 (4.83), 2.329 (1.01), 2.367 (0.89), 2.524 (4.77), 2.671 (1.03), 2.711 (0.83), 4.003 (0.43), 4.021 (1.18), 4.039 (1.15), 4.056 (0.40), 4.243 (0.49), 4.261 (0.40), 4.341 (0.60), 4.361 (1.87), 4.382 (3.22), 4.403 (3.04), 4.424 (1.61), 4.444 (0.43), 7.594 (6.32), 7.617 (11.78), 7.639 (6.18), 7.699 (0.43), 7.776 (11.69), 7.797 (12.21), 8.748 (12.18), 8.769 (11.75), 8.940 (0.46), 9.126 (16.00), 10.025 (6.55), 10.049 (6.26).

Пример 52А.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААВЗ превратили 5.30 г (11.1 ммоль) 7-хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 1.87 г (13.4 ммоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 6.8 мл (39.0 ммоль) DIPEA в 50 мл ДМФ. Реакционную смесь смешали с 400 мл воды и водной 1N соляной кислотой. Остаток отфильтровали, повторно промыли водой и высушили. Получили 5.47 г (91% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.71$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 543 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.74), -0.061 (4.97), -0.008 (6.91), 0.008 (5.18), 0.146 (0.66), 0.324 (1.75), 0.334 (2.68), 0.346 (2.68), 0.358 (2.07), 0.370 (1.01), 0.510 (1.88), 0.522 (2.81), 0.535 (2.49), 0.547 (2.58), 0.556 (2.24), 0.567 (2.75), 0.578 (2.32), 0.588 (2.16), 0.598 (1.73), 0.612 (1.10), 0.626 (1.37), 0.636 (1.52), 0.647 (2.47), 0.657 (2.16), 0.662 (2.11), 0.670 (2.03), 0.682 (1.01), 0.691 (0.72), 0.944 (1.48), 1.165 (0.82), 1.177 (1.44), 1.186 (1.99), 1.198 (3.15), 1.206 (2.49), 1.218 (3.32), 1.231 (2.32), 1.238 (1.99), 1.263 (1.33), 1.398 (0.59), 2.328 (0.85), 2.367 (0.78), 2.524 (2.62), 2.670 (0.80), 2.711 (0.68), 2.731 (3.21), 2.891 (3.89), 3.056 (3.25), 3.088 (4.25), 3.230 (2.62), 3.239 (2.98), 3.261 (2.35), 3.272 (2.32), 3.353 (4.10), 3.600 (2.37), 3.609 (2.71), 3.627 (2.20), 3.637 (1.99), 3.927 (3.89), 4.050 (3.89), 4.356 (1.39), 4.377 (2.41), 4.398 (2.39), 4.418 (1.25), 5.145 (3.74), 5.233 (3.53), 6.772 (8.20), 6.794 (8.43), 7.543 (3.17), 7.566 (5.60), 7.583 (3.19), 7.953 (0.51), 8.271 (9.72), 8.293 (9.13), 8.798 (16.00), 10.558 (5.71), 10.582 (5.45).

Пример 53А.

1,1,1,2,2-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]пентан-3-имин.

1,1,1,2,2-Пентафторпентан-3-он (50.0 г, 284 ммоль) поместили в 2 л диэтилового эфира и охладили до 0°C. Затем быстро добавили (1S)-1-фенилэтанамин (34.4 г, 284 ммоль) и триэтиламин (79 мл, 570 ммоль) и затем при внутренней температуре 0°C медленно по каплям добавили титан(IV)хлорид (1 М в толуоле, 140 мл, 140 ммоль). Затем удалили ледяную ванну и нагрели смесь до комнатной температуры. Затем реакционную смесь нагревали в течение 1 ч обратным потоком и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь смешали с кизельгуром, перемешивали в течение 1 ч, затем отфильтровали через кизельгур и хорошо промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат выпарили при температуре водяной бани 20°C. Исходный продукт использовали без последующей очистки на следующем этапе. Получили 79 г (кол. выход) указанного в заголовке соединения.

Пример 54А.

1,1,1,2,2-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]пентан-3-амин-гидрохлорид (чистые энантиомеры).

1,1,1,2,2-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]пентан-3-имин (79 г, 283 ммоль) поместили в 640 мл дихлорметана, затем добавили 130 мл ДМФ и молярное сито 3 Å и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до -50°C и медленно по каплям добавили трихлорсилан (86 мл, 850 ммоль). Через 30 мин и при внутренней температуре от -70 до -50°C провели процесс квенча сначала с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, затем с помощью твердого гидрокарбоната натрия, пока не достигли уровня pH 7. Добавили дихлорметан и разделили фазы. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и затем добавили 200 мл хлороводорода в диэтиловом эфире (2 М раствор) и выпарили исходный продукт в вакууме. Получили 48.6 г (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 7.82 (br. s, 1H), 7.26 -7.60 (m, 5H), 4.13 (br. s, 1H), 3.20 (br. s, 1H), 1.40-1.77 (m, 5H), 0.80 (t, 3H).

Пример 55А.

1,1,1,2,2-Пентафторпентан-3-амин-гидрохлорид (чистые энантиомеры).

48.6 г (153 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]пентан-3-амин-гидрохлорида (чистые энантиомеры, из Примера 54А) растворили в 250 мл этанола и смешали с 4.86 г палладий(II)гидрохлорида (20% на угле) и затем гидрировали в течение ночи при комнатной температуре и нормальном давлении. Осадок отфильтровали, хорошо промыли и осторожно выпарили фильтрат. Получили 31.7 г (97% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.16 (br. s, 3H), 4.12-4.28 (m, 1H), 3.47 (br. s, 1H), 1.69-1.96 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Пример 56А.

3,3,4,4,4-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]бутан-2-имин.

3,3,4,4,4-Пентафторбутан-2-она (200 г, 1.23 моль) поместили в 6.4 л диэтилового эфира и охладили до  $-40^{\circ}\text{C}$ . Затем быстро добавили (1S)-1-фенилэтанамин (160 мл, 1.2 моль) и триэтиламин (340 мл, 2.5 моль) и затем при внутренней температуре  $0^{\circ}\text{C}$  медленно по каплям добавили титан(IV)хлорид (1 М в толуоле, 620 мл, 620 ммоль). Затем удалили ледяную ванну и нагрели смесь до комнатной температуры. Затем реакционную смесь нагревали в течение 1 ч обратным потоком и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь смешали с целитом, перемешивали в течение 1 ч, затем отфильтровали через целит и хорошо промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат выпарили при температуре водяной бани  $25^{\circ}\text{C}$ . Остаток смешали с циклогексаном и снова отфильтровали через целит и промыли циклогексаном. Фильтрат выпарили при температуре водяной бани  $25^{\circ}\text{C}$ . Исходный продукт использовали без последующей очистки на следующем этапе. Получили 289 г (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

Пример 57А.

3,3,4,4,4-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]бутан-2-амин-гидрохлорид (чистые энантиомеры).

3,3,4,4,4-Пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]бутан-2-имин (239 г, 901 ммоль) поместили в 1.9 л дихлорметана, затем добавили 420 мл ДМФ и молярное сито  $3\text{\AA}$  и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охладили до  $-50^{\circ}\text{C}$  и медленно по каплям добавили трихлорсилан (270 мл, 2.7 моль). Через 30 мин и при внутренней температуре от  $-70$  до  $-50^{\circ}\text{C}$  осторожно провели процесс квенча с помощью полуконцентрированного раствора гидрокарбоната натрия, пока не достигли уровня pH 7. Добавили дихлорметан и разделили фазы. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и затем добавили 2.2 л хлороводорода в диэтиловом эфире (2 М раствор) и выпарили исходный продукт в вакууме. Получили 192 г (70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.22$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 268$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

Пример 58А.

3,3,4,4,4-Пентафторбутан-2-амин-гидрохлорид (чистые энантиомеры).

192 г (632 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафтор-N-[(1S)-1-фенилэтил]бутан-2-амин-гидрохлорида (чистые энантиомеры, из Примера 57А) растворили в 1.2 л этанола и смешали с 19.2 г палладий(II)гидрохлорида (20% на угле) и затем гидрировали в течение ночи при комнатной температуре и нормальном давлении. Осадок отфильтровали, хорошо промыли и осторожно выпарили фильтрат. Получили 117 г (93% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.29 (br. s, 3H), 4.22-4.44 (m, 1H), 1.42 (d,H).

Пример 59А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 537 мкмоль) поместили в 1.3 мл ацетонитрила, добавили 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амингидрохлорид (рацемат, 138 мг, 644 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (370 мкл, 2.1 ммоль) и затем смешали с 380 мкл (50% чистоты, 640 мкмоль) ТЗР-раствора (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем добавили в воду. Смесь очистили от ацетонитрила и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 282 мг целевого соединения (97% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.53$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 60А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (5.00 г, 13.4 ммоль) поместили в 33 мл ацетонитрила. Добавили 3.44 г, (16.1 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амин-гидрохлорида (чистые энантиомеры из Примера 55А) и N,N-диизопропилэтиламина (9.3 мл, 54 ммоль). Затем смешали с ТЗР-раствором (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты, 9.5 мл, 50% чистоты, 16 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с водой. Образовалась вязкая суспензия. Ее подкислили разбавленной соляной кислотой и размешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Отфильтровали твердое вещество, затем повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 6.69 г соединения (84% теор. вых., чистота 90%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.67$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 532$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 61А.

трет-Бутил-4-[3-фтор-5-оксо-6-{[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]карбамоил}-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (смесь диастереоизомеров).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры из Примера 60А, 200 мг, 90% чистоты, 338 мкмоль)

поместили в 1.7 мл ДМФ, смешали с N,N-диизопропилэтиламино (590 мкл, 3.4 ммоль) и трет-бутил-(2-(гидрокси метил)пиперазин-1-карбоксилатом (80.5 мг, 372 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы дважды промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат = 2/1). Получили 204 мг целевого соединения (85% теор. вых., чистота 100%) в качестве смеси диастереоизомерной смеси двух диастереоизомеров.

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.62$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 712 [M+H]^+$ .

Пример 62А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (рацемат).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 537 мкмоль) поместили в 1.3 мл ацетонитрила. Добавили 1,1,1,2,2-пентафторбутан-3-амингидрохлорид (рацемат, 129 мг, 644 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (370 мкл, 2.1 ммоль) и затем смешали с 380 мкл (50% чистоты, 640 мкмоль) ТЗР-раствора (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор вылили на воду и осадили. Твердое вещество отфильтровали и высушивали в течение ночи в высоком вакууме. Получили 250 мг соединения (76% теор. вых., чистота 84%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.45$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 518 [M+H]^+$ .

Пример 63А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (1.50 г, 4.03 ммоль) поместили в 38 мл ацетонитрила. Добавили 3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-амингидрохлорид (1.12 г, 5.23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3.5 мкл, 2.1 ммоль) и затем смешали с 3.6 мл (50% чистоты, 6.0 мкмоль) ТЗР-раствора (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор смешали с водой. В условиях вакуума раствор почти полностью освободили от ацетонитрила, через определенный промежуток времени твердое вещество выпало в осадок при выпаривании. Твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой. Твердое вещество высушили в высоком вакууме. Получили 1.96 г целевого соединения (91% теор. вых., 99% чистоты).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.50$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 532 [M+H]^+$ .

Пример 64А.

Этил-(2Z)-2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксикарилат.

Этил-3-(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат (500 мг, 1.79 ммоль) и (диэтоксиметокси)этан (590 мкл, 3.6 ммоль) поместили в ангидрид уксусной кислоты (1.2 мл, 12 ммоль) и перемешивали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь выпарили и преобразовали без последующей очистки на следующих этапах.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.01$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 336 [M+H]^+$ .

Пример 65А.

Этил-7-хлор-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат.

Этил-(2Z)-2-[(2,6-дихлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксикарилат (9.36 г, 27.8 ммоль) и 4-фтор-2,6-диметиланилин (4.65 г, 33.4 ммоль) положили в 47 мл дихлорметана и смешали при комнатной температуре с N,N-диизопропилэтиламино (34 мл, 194.9 ммоль) (экзотермическая реакция). Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем добавили карбонат калия (3.85 г, 27.84 ммоль) и перемешивали в течение ночи обратным потоком. Затем реакционную смесь охладили, разбавили дихлорметаном и промыли 1 М соляной кислотой до изменения цвета. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, выпарили и высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат: 5/1 на циклогексан/этилацетат: 3/1) Получили 6.47 г целевого соединения (58% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.00$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 393 [M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.78), 1.254 (2.75), 1.271 (5.79), 1.289 (2.77), 1.975 (16.00), 2.523 (0.61), 4.205 (0.87), 4.222 (2.65), 4.240 (2.61), 4.258 (0.82), 5.754 (3.81), 7.188 (2.22), 7.211 (2.23), 8.543 (1.72), 8.561 (5.10).

Пример 66А.

7-Хлор-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

Этил-7-хлор-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (6.47 г, 99% чистоты, 16.3 ммоль) превратили в суспензию в 49 мл ТГФ. Добавили 49 мл



воды и 49 мл концентрированной соляной кислоты и оставили перемешиваться смесь в течение 4 ч при температуре ванны 110°C. ТГФ сгустили в вакууме. Водную фазу смешали со 100 мл воды с охлаждением на ледяной ванне. Твердое вещество выпало в осадок. Его отфильтровали и трижды промыли водой. Получили 5.35 г целевого соединения (89% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.03$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 365 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.957 (16.00), 1.975 (0.43), 7.195 (2.23), 7.218 (2.20), 8.775 (1.30), 8.794 (1.29), 8.871 (2.87).

Пример 67А.

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (1.00 г, 2.74 ммоль) поместили в 25.5 мл ацетонитрила, добавили (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорид (530 мг, 3.02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.9 мл, 11 ммоль), затем смешали с 1.9 мл (3.29 ммоль) ТЗР-раствора (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Еще раз добавили (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорид (144 мг, 823 мкмоль), 0.32 мл (1.1 ммоль) ТЗР-раствора (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты) и N,N-диизопропилэтиламин (0.48 мл, 2.74 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение выходных при комнатной температуре. Затем смесь очистили от ацетонитрила и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель; растворитель: дихлорметан/циклогексан = 7.5/1). Получили 1.05 г (99% чистоты, 78% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.28$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 486 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.25), 0.339 (0.87), 0.353 (0.89), 0.364 (0.51), 0.554 (0.81), 0.567 (1.37), 0.582 (1.20), 0.601 (0.63), 0.610 (0.52), 0.651 (0.46), 0.666 (0.81), 0.671 (0.70), 0.684 (0.55), 1.219 (0.47), 1.231 (0.87), 1.240 (0.65), 1.251 (0.75), 1.264 (0.44), 1.957 (16.00), 4.361 (0.43), 4.382 (0.73), 4.402 (0.73), 4.422 (0.40), 5.754 (3.95), 7.193 (3.42), 7.216 (3.43), 8.709 (7.53), 8.726 (2.88), 10.138 (1.51), 10.162 (1.49).

Пример 68А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (500 мг, 1.34 ммоль) поместили в 5 мл ацетонитрила. Добавили 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амингидрохлорид (чистые энантиомеры) (321 мг, 1.61 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (930 мкл, 5.4 ммоль). Затем добавили ТЗР-раствор (раствор ангидрида пропанфосфоновой кислоты 50% в уксусном эфире) (950 мкл, 50% чистоты, 1.6 ммоль) и размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор вылили на воду. Выпарили ацетонитрил и трижды экстрагировали остаток дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 785 мг (99% теор. вых., 88% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.60$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 518 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.04), -0.008 (8.48), 0.008 (8.27), 0.146 (1.00), 0.891 (0.71), 0.910 (0.58), 1.157 (2.01), 1.175 (4.01), 1.193 (2.59), 1.244 (2.51), 1.259 (2.92), 1.356 (0.67), 1.411 (14.66), 1.429 (14.62), 1.455 (0.92), 1.473 (0.84), 1.511 (2.26), 1.528 (2.21), 1.864 (0.50), 1.988 (6.56), 2.328 (1.46), 2.367 (1.80), 2.671 (1.50), 2.711 (1.75), 4.003 (0.58), 4.021 (1.50), 4.039 (1.55), 4.057 (0.54), 5.000 (0.71), 5.022 (1.34), 5.045 (1.59), 5.065 (1.55), 5.088 (1.25), 5.109 (0.67), 7.270 (0.58), 7.337 (0.71), 7.347 (0.71), 7.367 (1.21), 7.385 (1.13), 7.401 (1.50), 7.418 (0.84), 7.467 (0.75), 7.490 (0.58), 7.604 (6.02), 7.626 (11.07), 7.648 (5.81), 8.412 (0.50), 8.574 (0.46), 8.687 (0.92), 8.702 (10.11), 8.721 (9.78), 8.750 (0.50), 9.055 (1.21), 9.173 (16.00), 9.877 (0.46), 9.896 (0.50), 9.938 (5.89), 9.961 (5.68).

Пример 69А.

1-трет-Бутил-2-этил-(2R,3S)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат.

Этил-(3S)-3-гидрокси-D-пролинат (1.13 г, 7.08 ммоль) поместили в 50 мл дихлорметана. Добавили триэтиламин (3.0 мл, 21 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1.8 мл, 7.8 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток поместили в этиловый эфир уксусной кислоты и дважды промыли 1 М соляной кислотой. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 1.3 г (57% теор. вых., 80% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.152 (0.77), 1.170 (1.65), 1.178 (1.69), 1.188 (0.96), 1.195 (3.23), 1.213 (1.56), 1.321 (16.00), 1.383 (8.03), 1.988 (0.75), 3.266 (0.62), 3.294 (0.42), 3.404 (0.44), 3.409 (0.43), 3.423 (0.42), 4.019 (0.41), 4.037 (0.44), 4.046 (0.70), 4.064 (0.85), 4.082 (0.46), 4.111 (0.57), 4.129

(0.54), 4.150 (1.28), 4.156 (0.42), 4.167 (1.45), 4.433 (0.46), 4.449 (0.53), 5.398 (1.16), 5.410 (1.11).

Пример 70А.

трет-Бутил-(2S,3S)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат.

1-трет-Бутил-2-этил-(2R,3S)-3-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (1.30 г, 5.01 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 20 мл ТГФ и охладили до 0°C. Добавили боргидрид лития (10 мл, 2.0 М, 20 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C и осторожно смешали с насыщенным водным раствором хлорида аммония. Добавили дихлорметан и разделили через картуш Extrelud. Выпарили органическую фазу и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 506 мг (37% теор. вых., 80% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.391 (16.00), 1.409 (2.86), 1.860 (0.40), 3.601 (0.62), 3.608 (0.58), 3.615 (0.78), 3.629 (0.46), 3.633 (0.42).

Пример 71А.

(2S,3S)-2-(Гидроксиметил)пирролидин-3-олгидрохлорид.

1-трет-Бутил-2-этил-(2R,3S)-3-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (506 мг, 1.95 ммоль) поместили в 20 мл 4N водной соляной кислоты в диоксане и размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Выпарили реакционную смесь и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 380 мг (127% теор. вых., 80% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (1.17), -0.008 (10.39), 0.008 (8.46), 0.146 (1.12), 0.912 (0.42), 1.130 (0.62), 1.180 (0.99), 1.235 (1.17), 1.259 (1.59), 1.276 (1.51), 1.292 (1.07), 1.308 (0.84), 1.356 (3.67), 1.596 (1.31), 1.847 (3.37), 1.857 (3.45), 1.862 (3.72), 1.872 (5.90), 1.876 (5.04), 1.881 (5.11), 1.884 (4.79), 1.891 (4.81), 1.895 (5.01), 1.900 (4.59), 1.954 (1.36), 1.974 (3.15), 1.985 (4.12), 1.998 (5.48), 2.008 (7.59), 2.032 (4.96), 2.042 (3.97), 2.055 (1.89), 2.067 (1.84), 2.073 (2.08), 2.090 (0.97), 2.104 (1.54), 2.115 (2.06), 2.139 (1.81), 2.148 (1.44), 2.182 (0.84), 2.328 (1.96), 2.367 (1.04), 2.524 (1.24), 2.666 (1.02), 2.670 (1.44), 2.675 (0.99), 2.711 (0.45), 3.150 (3.84), 3.161 (5.23), 3.174 (6.15), 3.187 (6.55), 3.201 (5.83), 3.212 (6.23), 3.236 (5.95), 3.241 (5.93), 3.260 (3.82), 3.306 (6.40), 3.322 (7.64), 3.343 (6.05), 3.364 (2.90), 3.450 (8.83), 3.462 (8.88), 3.474 (8.33), 3.490 (7.32), 3.502 (6.38), 3.609 (10.64), 3.631 (10.54), 3.638 (14.78), 3.660 (13.59), 3.680 (3.32), 3.699 (3.27), 3.708 (2.68), 3.712 (3.00), 3.733 (11.88), 3.746 (12.38), 3.762 (9.30), 3.774 (9.13), 4.073 (4.22), 4.106 (5.66), 4.266 (4.34), 4.274 (4.49), 4.300 (16.00), 4.669 (2.95), 4.678 (4.94), 5.329 (0.72), 7.112 (1.49), 7.240 (1.56), 7.368 (1.41), 8.748 (2.90), 9.193 (1.39), 9.383 (1.81), 10.016 (0.45).

Пример 72А.

Этил-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат.

В атмосферу аргона поместили 1500 мл ТГФ и добавили 2,6-дихлорникотиновую кислоту (200 г, 1.04 моль). Частями добавили 4-диметиламинопиридин (63.6 г, 521 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (253 г, 1.56 моль) (выделение газа). Смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Образовался осадок (суспензия 1). В другую колбу поместили калий-3-этокси-3-оксопропаноат (266 г, 1.56 моль) в 1000 мл ТГФ и смешали с хлоридом магния (179 г, 1.87 моль). Суспензию повторно перемешивали в течение 24 ч при 50°C (суспензия 2). Затем суспензию 2 добавили к суспензии 1 и размешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Потом размешали смесь в 5 л льда и примерно 20 л воды и примерно с помощью 500 мл соляной кислоты/воды (1:1) установили уровень pH 4. Затем дважды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промыли 10%-ным NaCl-раствором. Фазы разделили, высушили с помощью сульфата магния, выпарили и высушили в высоком вакууме. Получили 255 г целевого соединения (93.5% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.89 мин; МС (ESIpos): m/z = 261 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 73А.

Этил-(2Z)-2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиакрилат.

Взяли этил-3-(2,6-дихлорпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат (4 г, 15 ммоль) и (диэтоксиметокси)этан (5 мл, 30 ммоль) и смешали с ангидридом уксусной кислоты (11.7 мл, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 140°C и после охлаждения выпарили смесь. Получили 5.3 г целевого соединения (109% теор. вых.).

Пример 74А.

N-Бензил-1,1-дициклопропилметанин.

Дициклопропилметанон (13 мл, 110 ммоль) поместили в 430 мл диэтилового эфира и охладили до -40°C. Затем быстро добавили 1-фенилметанамин (12 мл, 110 ммоль) и триэтиламин (32 мл, 230 ммоль) и затем при внутренней температуре 0°C медленно по каплям добавили титан(IV)хлорид (57 мл, 57 ммоль, 1 М в толуоле). Затем удалили ледяную ванну и оставили нагреваться смесь до комнатной температуры. Затем перемешивали в течение 1 ч при обратном потоке. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем добавили целит и размешивали в течение 1 ч. Затем отфильтровали через целит и несколько раз промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат осторожно выпарили при температуре ванны 30°C. Получили 18.86 г целевого соединения (73% теор. вых., чистота 88%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.542 (1.44), 0.550 (3.04), 0.558 (4.43), 0.562 (2.41), 0.565 (2.73), 0.571 (3.30), 0.578 (5.02), 0.585 (2.16), 0.664 (2.05), 0.671 (4.51), 0.678 (3.98), 0.683 (5.39), 0.690

(3.22), 0.700 (1.42), 0.830 (0.46), 0.839 (1.51), 0.843 (2.02), 0.851 (8.62), 0.855 (8.05), 0.863 (8.85), 0.868 (9.08), 0.877 (5.06), 0.881 (2.92), 0.887 (7.68), 0.894 (1.79), 0.901 (0.41), 0.907 (0.50), 0.922 (0.49), 0.956 (1.93), 0.966 (4.42), 0.971 (4.39), 0.979 (4.47), 0.984 (4.15), 0.996 (1.28), 1.186 (0.70), 1.198 (1.38), 1.206 (1.44), 1.218 (2.55), 1.230 (1.31), 1.238 (1.20), 1.250 (0.55), 1.929 (0.78), 1.942 (1.59), 1.949 (1.59), 1.954 (0.98), 1.963 (3.02), 1.971 (0.92), 1.975 (1.51), 1.984 (1.44), 1.997 (0.66), 2.104 (0.65), 2.115 (1.21), 2.122 (1.09), 2.128 (0.77), 2.134 (2.24), 2.142 (0.78), 2.147 (1.20), 2.153 (1.01), 2.166 (0.60), 2.299 (7.88), 3.217 (0.51), 3.313 (4.75), 4.582 (16.00), 7.142 (0.84), 7.162 (1.77), 7.174 (1.38), 7.180 (2.56), 7.191 (2.64), 7.202 (1.07), 7.208 (1.78), 7.212 (1.21), 7.230 (1.81), 7.235 (0.73), 7.249 (2.09), 7.255 (1.43), 7.260 (2.42), 7.268 (1.78), 7.276 (10.04), 7.282 (12.94), 7.289 (1.48), 7.299 (6.19), 7.303 (2.61), 7.315 (0.93), 7.318 (1.58).

Пример 75А.

N-Бензил-1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорид.

N-Бензил-1,1-дициклопропилметанимин (35.4 г, 89% чистоты, 158 ммоль) поместили в смесь из 320 мл ацетонитрила и 70 мл ДМФ и охладили до 0°C. Гидродифторид калия (39.5 г, 506 ммоль) добавили до 0°C и смешали с TFA (22 мл, 280 ммоль) при 0°C. Затем по каплям добавили триметил(трифторметил)силан (82 мл, 550 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C, смешали с гидродифторидом калия (9.26 г, 119 ммоль) и триметил(трифторметил)силаном (18 мл, 120 ммоль). Реакционный раствор продолжали перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Смешали с гидродифторидом калия (9.26 г, 119 ммоль), трифторуксусной кислотой (4.9 мл, 63 ммоль) и триметил(трифторметил)силаном (12 мл, 79 ммоль) и перемешивали в течение 3.5 ч при комнатной температуре. Затем добавили триметил(трифторметил)силан (23 мл, 160 ммоль) и перемешивали в течение 2.5 ч при 60°C. Смесь смешали с насыщенным, водным раствором карбонатом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Затем смешали фильтрат с 4 М HCl в диоксане (400 мл, 1.6 моль) и вращали при температуре водяной бани 30°C. Остаток очистили с помощью флеш-хроматографии (циклогексан/дихлорметан 20/1 после циклогексана/дихлорметана 10/1). Получили 10.64 г целевого соединения (22% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.31$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 270$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.25), 0.008 (1.56), 0.591 (10.11), 0.750 (13.34), 0.876 (1.90), 0.952 (1.06), 1.091 (6.01), 1.236 (1.18), 1.906 (0.42), 2.329 (0.82), 2.367 (0.46), 2.571 (0.49), 2.589 (0.63), 2.671 (0.80), 2.711 (0.55), 3.615 (0.68), 4.212 (4.68), 5.107 (0.66), 7.358 (13.21), 7.375 (16.00), 7.502 (7.66).

Пример 76А.

1,1-Дициклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорид.

N-Бензил-1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорид (10.6 г, 34.8 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 200 мл этанола, смешали с 1 М соляной кислотой в этаноле (170 мл) и палладием на активном угле (3.70 г, 10% чистоты). Гидрировали в течение 60 мин при нормальном давлении и комнатной температуре. Смесь отфильтровали через целит, смешали фильтрат с 4 М соляной кислоты в диоксане (87 мл, 350 ммоль) и выпаривали при температуре водяной бани 30°C. Остаток смешали с диэтиловым эфиром, перемешивали в течение 10 мин и отфильтровали образовавшееся твердое вещество. Получили 6.39 г целевого соединения (84% теор. вых.) и превращали на следующих этапах без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.49$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 180$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.489 (2.34), 0.502 (4.38), 0.512 (7.72), 0.524 (12.33), 0.535 (11.32), 0.546 (9.58), 0.557 (10.43), 0.569 (9.17), 0.581 (11.40), 0.591 (13.47), 0.603 (8.94), 0.614 (4.93), 0.626 (3.21), 0.778 (2.86), 0.791 (6.70), 0.803 (9.45), 0.815 (13.47), 0.827 (13.55), 0.838 (11.65), 0.850 (13.01), 0.862 (13.43), 0.874 (9.35), 0.886 (6.06), 0.899 (2.37), 1.056 (4.75), 1.070 (9.13), 1.078 (10.15), 1.091 (16.00), 1.099 (6.84), 1.105 (8.35), 1.113 (7.66), 1.126 (3.14), 8.942 (2.96).

Пример 77А.

N-Бензил-1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид.

N-Бензил-1,1-дициклопропилметанимин (4.00 г, 20.1 ммоль) в атмосфере аргона поместили в смесь из 40 мл ацетонитрила и 8.9 мл ДМФ и охладили до 0°C. Гидродифторид калия (5.02 г, 64.2 ммоль) добавили при 0°C и смешали с TFA (2.8 мл, 36 ммоль) при 0°C. Затем по каплям добавили триметил(пентафторэтил)силан (12 мл, 70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 7.5 ч при 60°C. Смесь смешали с 20 мл ацетонитрилом и 4.5 мл ДМФ и охладили с 0°C. При 0°C добавили гидродифторид калия (1.88 г, 24.1 ммоль), трифторуксусной кислотой (770 мкл, 10 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (5.3 мл, 30 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с насыщенным, водным раствором карбонатом натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и отфильтровали. Затем смешали фильтрат с 4 М HCl в диоксане (50 мл, 200 ммоль) и выпарили. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/дихлорметан: 20/1). Фракции про-

дукта объединили, смешали фильтрат с 4 М соляной кислоты в диоксане (50 мл, 200 ммоль) и выпаривали при температуре водяной бани 30°C. Получили 2.14 г целевого соединения (30% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.39$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 320$   $[M-HCl+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.21), 0.331 (1.50), 0.354 (4.75), 0.365 (5.92), 0.376 (5.94), 0.385 (4.06), 0.397 (2.65), 0.450 (2.43), 0.461 (3.95), 0.470 (6.34), 0.482 (6.37), 0.491 (5.64), 0.502 (3.07), 0.515 (2.14), 0.648 (6.10), 0.659 (6.45), 0.668 (6.49), 0.680 (7.00), 0.690 (6.84), 0.703 (4.80), 0.909 (2.14), 0.930 (4.98), 0.944 (7.05), 0.957 (4.27), 0.978 (1.50), 2.329 (0.40), 3.568 (11.42), 4.046 (14.52), 7.064 (0.43), 7.098 (0.47), 7.128 (0.48), 7.194 (2.29), 7.212 (5.53), 7.229 (4.28), 7.279 (6.89), 7.298 (16.00), 7.316 (12.69), 7.331 (13.22), 7.349 (5.73).

Пример 78А.

1,1-Дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид.

N-Бензил-1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (3.22 г, 9.06 ммоль) смешали в атмосфере аргона с 90 мл этанола, 45 мл 1 М соляной кислоты в этаноле и (964 мг, 10% чистоты) палладия на активном угле. Гидрировали в течение 45 мин при нормальном давлении и комнатной температуре. Смесь отфильтровали через целит, хорошо промыли этанолом, смешали с 23 мл 4 М соляной кислоты в диоксане и выпаривали при температуре водяной бани 30°C. Остаток смешали с диэтиловым эфиром, перемешивали в течение 10 мин и отфильтровали образовавшееся твердое вещество. Затем продукт преобразовали без очистки. Получили 1.64 г целевого соединения (68% теор. вых.).

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.30), -0.008 (13.14), 0.008 (11.58), 0.146 (1.12), 0.540 (12.55), 0.550 (12.29), 0.572 (11.02), 0.605 (12.52), 0.791 (12.35), 0.875 (10.67), 1.060 (4.89), 1.080 (11.64), 1.094 (16.00), 1.128 (3.30), 2.328 (2.12), 2.366 (0.80), 2.670 (2.12), 2.710 (0.65), 8.767 (1.97).

Пример 79А.

N-[(E)-Циклопропилметиле]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 1).

(S)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (8.65 г, 71.3 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 430 мл дихлорметана и смешали с циклопропанкарбальдегидом (11 мл, 140 ммоль) и безводным сульфатом меди(II) (34.2 г, 214 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли диэтиловым эфиром, выпарили фильтрат и сгустили в высоком вакууме. Получили 15.3 г целевого соединения (99% теор. вых., чистота примерно 80%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.73$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 174$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.952 (0.47), 0.958 (0.76), 0.964 (0.55), 0.967 (0.45), 0.970 (0.53), 1.041 (0.67), 1.055 (1.45), 1.061 (0.80), 1.068 (0.56), 1.070 (0.52), 1.082 (1.02), 1.092 (16.00), 5.751 (1.54), 7.389 (0.82), 7.409 (0.82).

Пример 80А.

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 1).

N-[(E)-Циклопропилметиле]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 1) (5.00 г, 28.9 ммоль) поместили вместе с тетраметиламмонийфторидом (6.45 г, 69.3 ммоль) в контейнер в атмосфере аргона. Через 14 ч реакционный сосуд извлекли из контейнера и смешали смесь с 110 мл ТГФ и при -55°C медленно смешали с раствором триметил(пентафторэтил)силаном (13 мл, 72 ммоль), растворенным в 170 мл ТГФ. После окончательного добавления перемешивали смесь в течение 30 мин и затем осторожно смешали с 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 165 мл воды при -30°C. Водную фазу дважды экстрагировали трет-бутилметилэфиром. Объединенные органические фазы промыли соответственно один раз водой и насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан 100% на циклогексан/этилацетат 2/1). Получили 4.9 г целевого соединения (58% теор. вых., de >95%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 294$   $[M+H]^+$ .

Пример 81А.

1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (энантиомер 1).

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 1) (4.10 г, 14.0 ммоль) поместили в 130 мл диэтилового эфира и 25 мл метанола. Затем по каплям при комнатной температуре смешали с 2 N соляной кислоты в диэтиловом эфире (130 мл, 250 ммоль) и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем выпарили реакционную смесь при температуре водяной бани 30°C. Остаток смешали с 10 мл ацетонитрила, отфильтровали и промыли парой капель ацетонитрила. Получили 2.1 г целевого соединения (65% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.31$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 190$   $[M-HCl+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.543 (2.57), 0.556 (4.32), 0.569 (5.47), 0.584 (3.62), 0.604 (0.54), 0.669 (0.44), 0.685 (1.59), 0.699 (3.25), 0.718 (8.78), 0.733 (16.00), 0.748 (15.55), 0.759 (5.58), 0.767 (3.55), 1.019 (0.99), 1.038 (2.50), 1.045 (5.40), 1.050 (3.89), 1.064 (3.94), 1.077 (3.57), 1.103 (14.10), 1.270 (0.53), 2.330 (0.40), 2.363 (0.83), 3.167 (10.46), 3.671 (6.50), 3.685 (5.12), 3.697 (4.27), 3.712 (3.56), 3.723

(7.42), 3.739 (2.98), 3.751 (2.86), 3.765 (2.47), 4.059 (0.82), 9.207 (10.25).

Пример 82А.

N-[(E)-Циклопропилметилден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 2).

(R)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (13.0 г, 107 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 640 мл дихлорметана и смешали с циклопропанкарбальдегидом (15.0 г, 214 ммоль) и безводным сульфатом меди(II) (51.2 г, 321 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли диэтиловым эфиром, выпарили фильтрат и сгустили в высоком вакууме. Получили 18.9 г целевого соединения (100% теор. вых., чистота примерно 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 174$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.952 (0.48), 0.958 (0.77), 0.964 (0.57), 0.967 (0.47), 0.969 (0.54), 1.055 (0.76), 1.061 (0.80), 1.068 (0.57), 1.070 (0.53), 1.081 (1.07), 1.092 (16.00), 7.389 (0.83), 7.409 (0.82).

Пример 83А.

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 2).

N-[(E)-Циклопропилметилден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 2) (5.10 г, 98% чистоты, 28.8 ммоль) поместили вместе с тетраметиламмонийфторидом (6.45 г, 69.2 ммоль) в контейнер в атмосфере аргона. Через 14 ч реакционный сосуд извлекли из контейнера и смешали смесь с 110 мл ТГФ и при -55°C медленно смешали с раствором триметил(пентафторэтил)силаном (13 мл, 72 ммоль), растворенным в 170 мл ТГФ. После окончательного добавления перемешивали смесь в течение 30 мин и затем осторожно смешали с 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 165 мл воды при -30°C. Водную фазу дважды экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром. Объединенные органические фазы промыли соответственно один раз водой и насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан 100% на циклогексан/этилацетат 2/1). Получили 5.8 г целевого соединения (69% теор. вых., de >95%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 294$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 84А.

1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (энантиомер 2).

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 2) (5.00 г, 17.0 ммоль) поместили в 150 мл диэтилового эфира и 31 мл метанола. Затем по каплям при комнатной температуре смешали с 2н. соляной кислоты в диэтиловом эфире (150 мл, 2.0 М, 300 ммоль) и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем выпарили реакционный раствор при температуре водяной бани 30°C. Остаток размешали с 10 мл ацетонитрила, отфильтровали и промыли парой капель ацетонитрила. Получили 2.5 г целевого соединения (64% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 190$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.70), 0.008 (1.55), 0.549 (4.38), 0.565 (4.26), 0.574 (3.54), 0.586 (2.02), 0.688 (2.56), 0.706 (9.75), 0.723 (16.00), 0.743 (10.93), 0.765 (2.53), 0.783 (0.70), 1.014 (0.92), 1.029 (1.97), 1.046 (3.89), 1.058 (3.39), 1.072 (2.94), 1.086 (1.64), 1.103 (0.66), 2.329 (0.53), 2.671 (0.54), 3.669 (2.36), 3.683 (2.43), 3.695 (2.47), 3.710 (2.40), 3.722 (2.51), 3.737 (2.41), 3.748 (2.39), 3.763 (2.17), 9.063 (5.76).

Пример 85А.

N-[(1E)-2,2-Диметилпропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 1).

(S)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (15.0 г, 124 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 650 мл дихлорметана и смешали с пивальдегидом (27 мл, 250 ммоль) и безводным сульфатом меди(II) (59.3 г, 371 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли диэтиловым эфиром, выпарили фильтрат и сгустили в высоком вакууме. Получили 22.7 г целевого соединения (97% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 190$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.013 (0.56), 1.079 (2.03), 1.102 (15.53), 1.113 (1.97), 1.120 (16.00), 1.271 (1.00), 7.814 (1.55).

Пример 86А.

2-Метил-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]пропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 1).

N-[(1E)-2,2-Диметилпропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 1) (3.50 г, 18.5 ммоль) поместили вместе с тетраметиламмонийфторидом (4.13 г, 44.4 ммоль) в контейнер в атмосфере аргона. Через 14 ч реакционный сосуд извлекли из контейнера и смешали смесь с 56 мл ТГФ и при -78°C медленно смешали с раствором триметил(пентафторэтил)силаном (8.1 мл, 46 ммоль), растворенным в 82 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3.5 ч при -78°C. Реакционный раствор примерно при -50°C смешали с насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли соответственно один раз водой и насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфа-

том натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан, затем циклогексан/этилацетат: 5/1). Получили 4.25 г целевого соединения (73% теор. вых., чистота 98%, de >95%).

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t = 3.30$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 310$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.33), 0.008 (0.58), 1.054 (0.45), 1.058 (0.43), 1.104 (7.77), 1.106 (7.67), 1.178 (16.00), 1.201 (1.02), 2.519 (0.54), 2.524 (0.57), 5.114 (0.43), 5.137 (0.41).

Пример 87А.

1,1,1,2,2-Пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 1).

2-Метил-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]пропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 1) (4.14 г, 98% чистоты, 13.1 ммоль) поместили в 240 мл диэтилового эфира и 48 мл метанола. Затем смешали с 2н. соляной кислоты в диэтиловом эфире (240 мл, 480 ммоль) и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем выпарили реакционный раствор при температуре водяной бани 35°C. Остаток смешали примерно с 5 мл диэтилового эфира, отфильтровали и высушили остаток. Его смешали с 20 мл 20%-ного раствора гидроксида калия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы смешали с 2н. соляной кислотой в диэтиловом эфире и выпарили при температуре водяной бани 35°C и высушили в высоком вакууме. Получили 2.94 г целевого соединения (89% теор. вых.), которое использовали на следующих этапах без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.81$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 206$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

Пример 88А.

N-[(1E)-2,2-Диметилпропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 2).

(R)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (15.0 г, 124 ммоль) в атмосфере аргона поместили в 650 мл дихлорметана и смешали с пивальдегидом (27 мл, 250 ммоль) и безводным сульфатом меди(II) (59.3 г, 371 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре. Еще раз добавили сульфат меди (24.7 г, 155 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через целит, промыли диэтиловым эфиром, выпарили фильтрат и сгустили в высоком вакууме. Получили 20.15 г целевого соединения (86% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.94$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 190$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.078 (14.51), 1.102 (16.00), 1.113 (1.88), 1.120 (15.93), 1.270 (1.08), 5.290 (0.56), 7.814 (1.44).

Пример 89А.

2-Метил-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]пропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 2).

В атмосфере аргона (колбу и тетраметиламмонийфторид на ночь поместили в ящик для высушивания) N-[(1E)-2,2-диметилпропилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (энантиомер 2) (4.38 г, 80% чистоты, 18.5 ммоль) поместили вместе с тетраметиламмонийфторидом (4.13 г, 44.4 ммоль) в контейнер в атмосфере аргона. Через 14 ч реакционный сосуд извлекли из контейнера и смешали смесь с 56 мл ТГФ и при -78°C медленно смешали с раствором триметил(пентафторэтил)силаном (8.1 мл, 46 ммоль), растворенным в 82 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при -70°C и затем оставили для медленного оттаивания на ночь при комнатной температуре, помешивая. Реакционный раствор осторожно смешали с насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы соответственно один раз водой и насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: 100% циклогексан, затем циклогексан/этилацетат: 2/1). Получили 3.81 г целевого соединения (65% теор. вых., чистота 98%, de >90%).

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t = 3.30$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 310$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.054 (0.40), 1.059 (0.42), 1.104 (7.59), 1.106 (7.75), 1.178 (16.00), 1.201 (1.05), 5.113 (0.42).

Пример 90А.

1,1,1,2,2-Пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 2).

2-Метил-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]пропан-2-сульфинамид (диастереоизомер 2) (3.73 г, 12.0 ммоль) поместили в 220 мл диэтилового эфира и 44 мл метанола. Затем смешали с 2н. соляной кислоты в диэтиловом эфире (220 мл, 440 ммоль) и перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем выпарили реакционный раствор при температуре водяной бани 35°C. Остаток размешали с диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 2.48 г целевого соединения (81% теор. вых., чистота 95%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 206$  [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

Пример 91А.

7-Хлор-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 805 ммоль) поместили в 7.5 мл ацетонитрила. Добавили 1-циклопропил-2,2,3,3,3-

пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (энантиомер 1) (204 мг, 98% чистоты, 886 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). Затем смешали смесь с ТЗР-раствором (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате, 570 мкл, 970 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 439 мг целевого соединения (99% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.53$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 544 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.22), -0.008 (9.36), 0.008 (8.14), 0.146 (0.95), 0.328 (1.83), 0.338 (2.78), 0.350 (2.78), 0.363 (2.07), 0.373 (1.05), 0.542 (2.14), 0.554 (3.12), 0.566 (2.71), 0.580 (2.58), 0.589 (2.34), 0.600 (2.68), 0.612 (2.54), 0.622 (2.10), 0.668 (1.29), 0.688 (2.51), 0.699 (2.31), 0.712 (2.14), 0.734 (0.81), 1.243 (0.85), 1.264 (1.76), 1.276 (2.64), 1.285 (2.07), 1.297 (2.58), 2.073 (0.58), 2.328 (1.53), 2.367 (1.05), 2.670 (1.56), 2.711 (0.88), 4.442 (0.68), 4.466 (1.63), 4.488 (2.00), 4.507 (2.03), 4.530 (1.63), 4.554 (0.64), 7.602 (5.39), 7.624 (10.27), 7.646 (5.42), 8.719 (9.63), 8.738 (9.63), 9.167 (16.00), 10.048 (5.32), 10.072 (5.32).

Пример 92А.

7-Хлор-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 805 ммоль) поместили в 7.5 мл ацетонитрила. Добавили 1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (энантиомер 2) (204 мг, 98% чистоты, 886 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). Затем смешали смесь с ТЗР-раствором (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате, 570 мкл, 970 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 422 мг целевого соединения (96% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.52$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 544 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.93), -0.008 (7.99), 0.008 (6.97), 0.146 (0.89), 0.316 (0.84), 0.328 (2.12), 0.338 (3.25), 0.351 (3.23), 0.363 (2.48), 0.374 (1.19), 0.530 (0.88), 0.542 (2.44), 0.553 (3.54), 0.566 (3.10), 0.579 (2.86), 0.589 (2.57), 0.600 (3.16), 0.611 (2.79), 0.622 (2.43), 0.633 (2.04), 0.646 (1.15), 0.667 (1.46), 0.678 (1.71), 0.688 (2.81), 0.700 (2.63), 0.713 (2.41), 0.721 (1.24), 0.734 (0.78), 1.243 (0.60), 1.256 (1.20), 1.264 (1.77), 1.276 (2.90), 1.285 (2.34), 1.296 (2.85), 1.308 (1.57), 1.317 (1.00), 1.329 (0.42), 2.074 (2.03), 2.328 (0.75), 2.367 (0.58), 2.671 (0.77), 2.711 (0.55), 4.442 (0.77), 4.466 (1.97), 4.488 (2.26), 4.508 (2.30), 4.530 (1.93), 4.554 (0.71), 7.601 (5.75), 7.623 (11.11), 7.646 (5.82), 8.719 (9.38), 8.738 (9.40), 9.167 (16.00), 10.048 (6.22), 10.072 (6.09).

Пример 93А.

7-Хлор-N-(1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 268 мкмоль), 1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорид (63.7 мг, 295 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 940 мкмоль) поместили в 2.4 мл этилацетата. Добавили ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате; 630 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч при 80°C. Смесь смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 101 мг целевого соединения (70% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 534 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.44), -0.008 (11.48), 0.008 (10.40), 0.146 (1.35), 0.486 (1.29), 0.499 (2.28), 0.509 (4.55), 0.521 (5.24), 0.532 (5.99), 0.544 (3.36), 0.554 (2.88), 0.578 (1.80), 0.589 (3.87), 0.603 (4.52), 0.610 (5.81), 0.625 (7.01), 0.636 (5.63), 0.646 (6.26), 0.658 (7.40), 0.671 (6.17), 0.683 (5.48), 0.697 (5.66), 0.707 (5.99), 0.720 (4.25), 0.730 (2.79), 0.744 (1.02), 1.234 (1.17), 1.527 (1.98), 1.541 (4.13), 1.548 (4.34), 1.563 (7.58), 1.577 (4.04), 1.584 (3.72), 1.597 (1.59), 2.323 (1.65), 2.328 (2.22), 2.366 (1.05), 2.523 (5.48), 2.665 (1.77), 2.670 (2.40), 2.710 (1.17), 5.754 (0.48), 7.599 (5.66), 7.621 (10.64), 7.643 (5.84), 8.754 (10.37), 8.773 (10.40), 9.117 (16.00), 9.409 (12.46).

Пример 94А.

7-Хлор-1N-(1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту

(140 мг, 376 мкмоль), 1,1-дициклопропил-2,2,3,3-пентафторпропан-1-амин гидрохлорид (110 мг, 413 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (230 мкл, 1.3 мкмоль) поместили в этилацетат. Добавили ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате; 890 мкл, 1.5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч при 80°C. Смесь смешали с водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 88 мг целевого соединения (40% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.44$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 584 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.61), -0.008 (4.76), 0.008 (4.40), 0.146 (0.56), 0.489 (1.21), 0.501 (2.46), 0.511 (3.85), 0.524 (5.52), 0.537 (5.23), 0.546 (3.52), 0.559 (2.46), 0.597 (1.64), 0.609 (3.74), 0.624 (4.52), 0.631 (6.04), 0.645 (6.88), 0.657 (5.30), 0.668 (6.10), 0.681 (6.68), 0.695 (5.21), 0.708 (1.89), 0.737 (2.53), 0.751 (5.27), 0.763 (5.87), 0.774 (4.85), 0.786 (3.29), 0.800 (1.19), 1.233 (0.96), 1.589 (1.67), 1.604 (3.78), 1.611 (4.10), 1.625 (6.63), 1.639 (3.88), 1.660 (1.40), 2.328 (0.83), 2.367 (0.48), 2.671 (0.90), 2.710 (0.50), 5.755 (0.47), 7.597 (5.68), 7.619 (10.97), 7.641 (5.82), 8.759 (9.67), 8.778 (9.61), 9.126 (16.00), 9.386 (11.83).

Пример 95А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 805 ммоль) поместили в 7.5 мл ацетонитрила. Добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 1) (214 мг, 100% чистоты, 886 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). Добавили ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате; 570 мкл, 970 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Еще раз добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 1) (97 мг, 403 мкмоль) к реакционному раствору и перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Еще раз добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 1) (97 мг, 403 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль) и ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты 50% в этилацетате; 285 мкл, 480 мкмоль) к реакционному раствору и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили дихлорметаном и дважды промыли водой. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан/этилацетат - градиент: этилацетат 4% - 32%). Получили 318 мг целевого соединения (71% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 560 [M+H]^+$ .

Пример 96А.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (300 мг, 805 ммоль) поместили в 7.5 мл ацетонитрила. Добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид

(энантиомер 2) (214 мг, 100% чистоты, 886 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль). Добавили ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты, 50% в этилацетате; 570 мкл, 970 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Еще раз добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 2) (97 мг, 403 мкмоль) к реакционному раствору и перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Еще раз добавили 1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-амин гидрохлорид (энантиомер 2) (97 мг, 403 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (280 мкл, 1.6 ммоль) и ТЗР-раствор (циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты 50% в этилацетате; 285 мкл, 480 мкмоль) к реакционному раствору и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили дихлорметаном и дважды промыли водой. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: циклогексан/этилацетат - градиент: этилацетат 4% - 32%). Получили 373 мг целевого соединения (82% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.73$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 560 [M+H]^+$ .

Пример 97А.

7-Хлор-4-оксо-N-[3,3,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры).

К раствору из 2.50 г (7.05 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-



нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 1.55 г (7.75 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин-гидрохлорид (чистые энантиомеры) и 3.7 мл (21.1 ммоль) DIPEA в 70 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 16.5 мл (28.2 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в этиловом эфире уксусной кислоты). Перемешивали в течение ночи при 80°C. Выпарили реакционную смесь и вылили на воду. Осадок отфильтровали, растворили в DCM, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и удалили растворитель при пониженном давлении. Исходный продукт использовали без последующей очистки на следующем этапе. Получили 3.35 г (95% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.34$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 500 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.92), 0.146 (0.85), 0.928 (1.24), 0.943 (1.22), 1.175 (0.71), 1.244 (1.98), 1.259 (2.16), 1.274 (1.27), 1.409 (15.77), 1.426 (16.00), 1.488 (0.94), 1.988 (1.17), 2.328 (1.68), 2.367 (1.01), 2.670 (1.82), 2.711 (1.04), 4.998 (0.81), 5.020 (1.36), 5.043 (1.68), 5.062 (1.73), 5.086 (1.43), 5.107 (0.78), 7.595 (5.78), 7.618 (11.30), 7.640 (5.82), 7.773 (10.54), 7.794 (11.10), 8.741 (11.23), 8.761 (10.77), 9.142 (15.95), 9.986 (6.05), 10.010 (5.92).

Пример 98А.

7-[(3S)-3-Гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры).

Согласно ААV3 превратили 5.00 г (10.0 ммоль) 7-хлор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры) с 1.36 г (11.0 ммоль) (3S)-пирролидин-3-ол-гидрохлорида и 7.0 мл (40.0 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 37 мл диметилформамида. Реакционную смесь вылили на воду и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Исходный продукт очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 4.99 г (88% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.51), 0.147 (0.51), 1.157 (0.52), 1.175 (1.05), 1.193 (0.49), 1.385 (14.87), 1.402 (14.89), 1.788 (0.91), 1.921 (1.77), 1.989 (2.75), 2.329 (0.83), 2.367 (0.42), 2.671 (0.79), 2.711 (0.44), 3.051 (1.08), 3.083 (1.84), 3.163 (2.28), 3.185 (2.68), 3.518 (2.49), 3.534 (2.97), 4.021 (0.47), 4.039 (0.47), 4.270 (1.69), 4.387 (1.43), 4.961 (2.74), 4.984 (1.50), 5.007 (1.64), 5.052 (3.17), 6.744 (1.70), 6.773 (2.76), 6.798 (2.07), 7.530 (3.28), 7.553 (6.61), 7.575 (3.83), 8.265 (3.13), 8.286 (2.86), 8.805 (16.00), 10.551 (6.33), 10.575 (6.15).

### Примеры выполнения

Пример 1.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно ААV1 превратили 99.9 мг (237 мкмоль) 1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 40.1 мг (284 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амина в присутствии 108 мг (284 мкмоль) НАТУ и 103 мкл (593 мкмоль) DIPEA в 2.4 мл ДМФ. Реакционную смесь сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [при УФ макс: 265 нм, колонки: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты - градиент (0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и последующие 3 мин 90% ацетонитрил)]. Фракции продукта объединили, освободили от растворителя и лиофилизировали. Получили 107 мг (82% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 545 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 5.18 (br. s, 2H), 4.09-3.51 (br. m, 4H), 3.27-2.86 (m, 4H).

Пример 2.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно ААV1 превратили 99.9 мг (237 мкмоль) 1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 49.9 мг (284 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 108 мг (284 мкмоль) НАТУ и 103 мкл (593 мкмоль) DIPEA в 2.4 мл ДМФ. Затем реакционную смесь сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [при УФ макс: 265 нм, колонки: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты - градиент (0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и последующие 3 мин 90% ацетонитрил)]. Фракции продукта объединили, освободили от растворителя и лиофилизировали. Получили 100 мг (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.77$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 543 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.49 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H),

7.46-7.38 (m, 2H), 5.19 (br. s, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.11-3.53 (br. m, 4H), 3.27-2.89 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 1H), 0.70-0.49 (m, 3H), 0.38-0.28 (m, 1H).

Пример 3.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно AAV1 превратили 100 мг (237 мкмоль) 1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 46.6 мг (285 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 103 мкл (593 мкмоль) DIPEA в 2.4 мл ДМФ. Затем реакционную смесь разбавили 2 мл водной соляной кислоты и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [при УФ макс: 265 нм, колонки: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты - градиент (0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и последующие 3 мин 90% ацетонитрил)]. Фракции продукта объединили, освободили от растворителя и лиофилизировали. Получили 32.7 мг (26% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 531$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.36 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 5.19 (br. s, 2H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.10-3.56 (br. m, 4H), 3.27-2.90 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 0.97 (t, 1H).

Пример 4.

1-(2,6-Дифторфенил)-6-фтор-7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно AAV3 превратили 50.0 мг (108 мкмоль) 7-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амида карбоновой кислоты с 8.91 мг (119 мкмоль) 2-(метиламино)этанола в присутствии 66 мкл (0.38 ммоль) DIPEA в 0.5 мл ДМФ. Затем разбавили ацетонитрилом, водой и 0.2 мл водной соляной кислоты и очистили полученный раствор посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили в вакууме и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 37.9 мг (70% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 503$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.33 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.80-4.67 (m, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 5.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно AAV1 превратили 100 мг (237 мкмоль) 1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 34.1 мг (285 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 103 мкл (593 мкмоль) DIPEA в 2.4 мл ДМФ. Затем реакционную смесь разбавили 2 мл водной соляной кислоты и дважды очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [при УФ макс.: 265 нм, колонки: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты - градиент (0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и последующие 3 мин 90% ацетонитрил)]. Фракции продукта объединили, освободили от растворителя и лиофилизировали. Получили 3 мг (2% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.65$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 487$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 6.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно AAV3 превратили 417 мг (717 мкмоль) 6-фтор-4-оксо-7-(1-[1,2,3]триазол[4,5-b]пиридин-1-илокси)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амида карбоновой кислоты с 120 мг (861 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 437 мкл (2.51 ммоль) DIPEA в 7.25 мл ДМФ. Затем реакционный раствор вылили на 80 мл воды, подкислили с помощью 2 мл водной 1 М соляной кислоты, откатали осадок и промыли водой. Осадок поместили в 6 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили в вакууме и в течение ночи лиофилизировали остаток из ацетонитрила/воды. Получили 296 мг (74% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.34 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 5.20 (br. s, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.13-3.54 (br. m, 4H), 3.28-2.95 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 1H).

## Пример 7.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты.

Согласно AAV1 превратили 1.00 г (2.28 ммоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 480 мг (2.73 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 1.04 г (2.73 ммоль) НАТУ и 991 мкл (5.69 ммоль) DIPEA в 23 мл ДМФ, затем подкислили с помощью водной 1 М соляной кислоты, разбавили 200 мл воды и 100 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу дважды экстрагировали 60 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 50 мл pH 7-буферного раствора, а также 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты), объединили фракции, сгустили в вакууме и лиофилизировали в течение ночи из ацетонитрила/воды. Получили 1.05 г (83% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.81$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.48 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 5.20 (br. s, 2H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.11-3.55 (br. m, 4H), 3.29-2.95 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.28 (m, 1H).

## Пример 8.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторобутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 2.77 г (6.31 ммоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 1.51 г (7.57 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторобутан-2-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 2.88 г (7.57 ммоль) НАТУ и 3.84 мл (22.1 ммоль) DIPEA в 30 мл ДМФ. Затем реакционный раствор по каплям добавили в смесь из 3 мл водной 1 М соляной кислоты и 300 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали, высушили и очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты). Получили 2.40 г (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

2.40 г указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) разделили с помощью хиральной СФХ на диастереоизомеры (препаративная СФХ: колонки Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: 85% диоксида углерода, 15% изопропанола; температура: 38°C; поток: 130 мл/мин; давление: 140 бар; УФ-индикация: 210 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 1.15 г диастереоизомера 1 из Примера 9 (99% de)  $R_t = 3.23$  мин, 1.09 г диастереоизомера 2 из Примера 10 (94% de)  $R_t = 4.79$  мин [аналитическая СФХ: колонки Daicel Chiralpak AD-3, 3 мкм, 100×4.6 мм; растворитель: 90% диоксида углерода, 10% изопропанола; температура: 60°C; поток: 3.0 мл/мин; давление: 130 бар; УФ-индикация: 220 нм].

Диастереоизомер 1 очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты). Получили 903 мг (24% теор. вых., 99% чистоты) соединения из Примера 9.

Диастереоизомер 2 очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты). Получили 912 мг (25% теор. вых., 99% чистоты) соединения из Примера 10.

## Пример 9.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторобутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 5.20 (br. s, 2H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.11-3.55 (br. m, 4H), 3.29-2.95 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

## Пример 10.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторобутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.47 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 5.20 (br. s, 2H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.11-3.57 (br. m, 4H), 3.29-2.96 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

Следующие примеры выполнения получили аналогично Примеру 8 согласно AAV1:

Пример	<p>Название согласно номенклатуры ИЮПАК Строение ЖХ-МС (Метод): время удерживания; детектируемая масса <sup>1</sup>H-ЯМР применяемый амин (выход, чистота)</p>
11	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ESIpos): m/z = 577 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.008 (1.63), 0.882 (15.82), 0.898 (15.97), 0.940 (15.69), 0.956 (16.00), 1.527 (0.65), 1.562 (2.61), 1.590 (2.10), 1.640 (2.07), 1.650 (3.07), 1.676 (3.98), 1.703 (1.66), 2.328 (0.72), 2.366 (0.49), 2.524 (2.17), 2.670 (0.75), 2.710 (0.47), 3.070 (0.79), 3.696 (0.83), 3.904 (1.68), 4.017 (1.18), 4.815 (1.32), 4.838 (1.35), 4.857 (0.78), 5.201 (2.98), 7.554 (2.23), 7.558 (2.44), 7.575 (4.26), 7.580 (4.31), 7.597 (2.46), 7.993 (6.91), 8.025 (6.83), 8.847 (12.23), 10.316 (4.89), 10.340 (4.71).</p> <p>(2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амингидрохлорид (75 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
12	<p>N-(бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.91 мин; МС (ESIpos): m/z = 505 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.074 (0.98), 2.094 (16.00), 2.477 (2.52), 2.519 (0.42), 5.188 (0.90), 7.557 (0.60), 7.579 (1.03), 7.599 (0.60), 7.949 (1.39), 7.981 (1.36), 8.696 (2.25), 10.195 (1.71).</p> <p>бицикло[1.1.1]пентан-1-амингидрохлорид (69 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
13	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.8 мин; МС (ESIpos): m/z = 563 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.480 (16.00), 2.902 (0.72), 2.932 (2.07), 2.963 (2.01), 2.992 (0.69), 3.908 (0.59), 5.192 (1.67), 7.552 (1.20), 7.573 (2.17), 7.595 (1.21), 7.980 (2.69), 8.012 (2.63), 8.724 (4.96), 10.086 (3.27).</p> <p>4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амингидрохлорид (92 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
14	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>

	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.07</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 577 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (2.52), 0.008 (2.37), 0.882 (15.72), 0.898 (15.79), 0.940 (15.66), 0.956 (16.00), 1.528 (0.63), 1.534 (0.59), 1.555 (1.28), 1.563 (2.58), 1.571 (1.29), 1.591 (2.06), 1.640 (1.99), 1.650 (2.98), 1.676 (3.84), 1.704 (1.62), 1.713 (1.08), 2.329 (0.42), 2.524 (1.33), 2.671 (0.45), 3.070 (0.76), 3.694 (0.77), 3.912 (1.65), 4.018 (1.13), 4.816 (1.26), 4.839 (1.29), 4.858 (0.73), 5.201 (4.77), 7.556 (3.83), 7.578 (6.91), 7.599 (3.80), 7.994 (7.11), 8.026 (6.94), 8.848 (12.19), 10.318 (4.80), 10.342 (4.57).</p> <p>(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амингидрохлорид (73 % теор. вых., 97 % чистоты)</p>
15	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.67</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 509 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (2.45), 0.008 (1.92), 0.900 (14.25), 0.918 (16.00), 0.924 (14.85), 0.941 (14.39), 1.098 (14.84), 1.115 (14.90), 1.731 (0.46), 1.747 (1.23), 1.764 (1.75), 1.778 (1.69), 1.795 (1.13), 1.811 (0.41), 2.328 (0.43), 2.519 (1.74), 2.524 (1.27), 2.671 (0.43), 3.070 (0.46), 3.269 (0.67), 3.276 (0.53), 3.680 (0.48), 3.887 (2.02), 3.903 (2.66), 3.908 (2.44), 3.921 (2.64), 3.938 (2.04), 3.954 (1.12), 5.191 (3.01), 7.550 (2.38), 7.571 (4.17), 7.592 (2.37), 7.992 (5.69), 8.024 (5.64), 8.711 (9.43), 9.868 (3.38), 9.890 (3.30).</p> <p>(2R)-3-метилбутан-2-амин (75 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
16	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.67</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 509 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.008 (1.40), 0.901 (14.31), 0.918 (16.00), 0.925 (14.98), 0.942 (14.43), 1.099 (14.84), 1.116 (14.86), 1.731 (0.49), 1.748 (1.30), 1.765 (1.85), 1.778 (1.73), 1.795 (1.14), 3.063 (0.51), 3.680 (0.53), 3.888 (2.11), 3.904 (2.84), 3.922 (2.79), 3.939 (2.15), 5.194 (4.39), 7.550 (2.81), 7.572 (4.99), 7.593 (2.71), 7.994 (6.12), 8.026 (6.00), 8.713 (11.30), 9.870 (3.57), 9.892 (3.45).</p> <p>(2S)-3-метилбутан-2-амин (77 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>

17	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2S)-1-метокси-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.58</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 539</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (1.71), 0.008 (1.47), 0.912 (10.53), 0.929 (10.84), 1.903 (0.49), 1.920 (0.75), 1.936 (0.74), 1.953 (0.46), 3.269 (16.00), 3.352 (0.72), 3.365 (0.83), 3.377 (1.17), 3.390 (1.12), 3.439 (1.10), 3.453 (1.22), 3.464 (0.76), 3.477 (0.70), 3.919 (0.46), 3.965 (0.52), 3.980 (0.91), 3.994 (0.99), 4.002 (1.00), 4.017 (0.87), 5.192 (1.07), 7.553 (0.86), 7.573 (1.56), 7.594 (0.86), 8.000 (2.37), 8.031 (2.31), 8.723 (4.24), 9.926 (1.34), 9.949 (1.29).</p> <p>(2S)-1-метокси-3-метилбутан-2-амингидрохлорид (87 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
18	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.89</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 535</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (3.40), 1.366 (15.93), 1.383 (16.00), 2.328 (0.75), 2.367 (0.46), 2.670 (0.72), 2.710 (0.46), 3.065 (0.82), 3.692 (0.82), 3.906 (1.71), 4.011 (1.21), 4.842 (0.45), 4.861 (1.18), 4.882 (1.82), 4.902 (1.87), 4.920 (1.20), 5.199 (4.80), 7.555 (2.86), 7.577 (5.42), 7.598 (2.83), 7.990 (8.04), 8.022 (7.89), 8.837 (14.74), 10.383 (5.19), 10.406 (4.90).</p> <p>(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (77 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
19	<p>N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.63</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 507</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.68), -0.008 (6.67), 0.008 (5.02), 0.146 (0.68), 0.218 (1.10), 0.229 (1.68), 0.241 (2.46), 0.249 (2.36), 0.261 (1.43), 0.266 (1.39), 0.278 (2.30), 0.287 (2.75), 0.299 (1.94), 0.310 (1.26), 0.322 (0.55), 0.394 (0.65), 0.402 (0.65), 0.414 (1.85), 0.425 (2.27), 0.435 (2.59), 0.447 (3.11), 0.461 (2.75), 0.469 (2.01), 0.482 (1.59), 0.491 (0.62), 0.940 (0.45), 0.952 (0.87), 0.960 (1.30), 0.972 (2.27), 0.980 (1.46), 0.992 (2.14), 1.004 (1.10), 1.012 (0.74), 1.215 (15.87), 1.231 (16.00),</p>

	<p>2.327 (1.13), 2.366 (1.00), 2.523 (3.85), 2.670 (1.23), 2.710 (1.10), 3.064 (0.55), 3.482 (0.42), 3.498 (1.39), 3.518 (2.56), 3.535 (2.49), 3.553 (1.33), 3.571 (0.49), 3.679 (0.62), 3.917 (1.39), 5.189 (4.15), 7.546 (3.17), 7.568 (5.73), 7.589 (3.21), 7.975 (6.25), 8.007 (6.19), 8.708 (10.85), 9.864 (4.05), 9.884 (3.92).</p> <p>(1R)-1-циклопропилэтанамин (76 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
20	<p>N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.62</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 507 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (4.00), 0.008 (2.96), 0.146 (0.42), 0.207 (0.46), 0.218 (1.12), 0.229 (1.67), 0.241 (2.46), 0.249 (2.39), 0.261 (1.42), 0.266 (1.39), 0.278 (2.32), 0.287 (2.75), 0.299 (1.93), 0.310 (1.19), 0.321 (0.56), 0.394 (0.60), 0.402 (0.67), 0.414 (1.84), 0.425 (2.23), 0.435 (2.56), 0.448 (3.05), 0.456 (1.96), 0.461 (2.72), 0.470 (1.98), 0.482 (1.60), 0.491 (0.60), 0.502 (0.44), 0.940 (0.44), 0.952 (0.88), 0.960 (1.26), 0.972 (2.25), 0.980 (1.44), 0.984 (1.40), 0.992 (2.16), 1.005 (1.09), 1.012 (0.74), 1.215 (15.91), 1.232 (16.00), 2.328 (0.61), 2.367 (0.60), 2.524 (2.23), 2.670 (0.65), 2.710 (0.58), 3.073 (0.54), 3.484 (0.40), 3.501 (1.35), 3.520 (2.49), 3.537 (2.46), 3.556 (1.30), 3.573 (0.44), 3.673 (0.56), 3.909 (1.32), 5.190 (4.47), 7.547 (2.51), 7.568 (4.49), 7.589 (2.51), 7.976 (6.25), 8.008 (6.18), 8.709 (10.70), 9.864 (4.05), 9.884 (3.89).</p> <p>(1S)-1-циклопропилэтанамин (77 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
21	<p>N-(дициклопропилметил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.94</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 533 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (1.11), -0.008 (9.56), 0.008 (7.59), 0.146 (1.11), 0.299 (15.57), 0.311 (15.27), 0.322 (4.14), 0.370 (2.56), 0.393 (6.91), 0.415 (5.85), 0.452 (4.99), 0.472 (6.31), 0.498 (1.92), 1.016 (2.82), 1.029 (5.25), 1.036 (3.41), 1.049 (4.99), 1.061 (2.60), 2.328 (2.22), 2.367 (1.11), 2.670 (2.13), 2.710 (1.07), 3.221 (2.22), 3.239 (4.44), 3.261 (4.74), 3.280 (2.86), 3.903 (1.79), 5.189 (5.16), 7.545 (3.50), 7.568 (6.27), 7.588 (3.58), 7.988 (9.09), 8.020 (8.75), 8.709 (16.00), 9.892 (5.03), 9.914 (4.82).</p>

	1,1-дициклопропилметанамин (61 % теор. вых., 99 % чистоты)
22	N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.93$ мин; МС (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$ $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.008 (1.57), 0.008 (1.50), 1.434 (16.00), 2.073 (0.74), 2.328 (0.48), 2.670 (0.52), 3.910 (0.55), 5.192 (1.49), 6.277 (0.88), 6.420 (1.62), 6.562 (0.73), 7.554 (1.10), 7.577 (1.94), 7.597 (1.10), 7.987 (2.44), 8.019 (2.41), 8.750 (4.28), 10.232 (3.14). 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амингидрохлорид (57 % теор. вых., 100 % чистоты)
23	7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.77$ мин; МС (ESIpos): $m/z = 549 [M+H]^+$ $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.008 (0.89), 0.008 (0.56), 1.633 (16.00), 2.520 (0.82), 2.524 (0.74), 3.908 (0.50), 5.194 (1.18), 7.557 (0.97), 7.579 (1.58), 7.600 (0.89), 8.008 (2.21), 8.040 (2.14), 8.775 (3.54), 10.561 (2.95). 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амингидрохлорид (63 % теор. вых., 100 % чистоты)
24	7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-N-(2,4-диметилпентан-3-ил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.87$ мин; МС (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$ $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.008 (0.92), 0.008 (0.71), 0.865 (13.39), 0.877 (15.46), 0.881 (16.00), 0.893 (13.11), 1.810 (0.43), 1.827 (1.26), 1.844 (2.06), 1.860 (2.00), 1.877 (1.16), 2.524 (0.55), 3.640 (0.71), 3.656 (1.27), 3.666 (0.90), 3.672 (0.89), 3.681 (1.31), 3.697 (0.75), 3.911 (0.57), 5.198 (1.63), 7.550 (1.24), 7.572 (2.16), 7.592 (1.23), 8.013 (3.06), 8.045 (2.98), 8.727 (5.38), 9.761 (1.66), 9.786 (1.59). 2,4-диметилпентан-3-амин (57 % теор. вых., 100 % чистоты)



25	<p>N-(2-циклопропилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.79</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 521 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.397 (5.62), 0.414 (4.00), 1.290 (0.69), 1.311 (16.00), 1.325 (0.79), 5.187 (1.10), 7.550 (0.76), 7.572 (1.33), 7.593 (0.73), 7.993 (1.77), 8.024 (1.73), 8.680 (3.16), 9.863 (2.07).</p> <p>2-циклопропилпропан-2-амин (95 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
26	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.78</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 579 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (2.02), 0.008 (1.73), 0.922 (6.79), 0.941 (16.00), 0.959 (7.44), 1.550 (0.56), 1.568 (0.97), 1.585 (1.26), 1.603 (1.40), 1.622 (0.89), 1.633 (0.55), 1.651 (1.04), 1.663 (1.19), 1.669 (1.15), 1.682 (1.27), 1.698 (0.74), 1.716 (0.46), 2.074 (1.63), 2.328 (0.45), 2.524 (1.32), 2.671 (0.43), 3.069 (0.51), 3.685 (0.52), 3.911 (1.21), 4.148 (2.09), 4.162 (2.31), 4.176 (3.98), 4.183 (4.11), 4.194 (4.10), 4.211 (2.53), 5.193 (3.51), 7.552 (2.57), 7.574 (4.50), 7.595 (2.53), 7.995 (6.24), 8.026 (6.06), 8.762 (10.71), 9.985 (2.62), 10.005 (2.44).</p> <p>1-(трифторметокси)бутан-2-амингидрохлорид (рацемат) (54 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
27	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(3)-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.93</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 599 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.944 (7.18), 0.962 (16.00), 0.981 (7.74), 1.619 (0.90), 1.638 (1.31), 1.654 (1.50), 1.663 (1.39), 1.673 (1.34), 1.681 (1.41), 1.699 (1.00), 1.922 (1.31), 2.329 (0.58), 2.672 (0.66), 3.079 (0.81), 3.693 (0.86), 3.905 (1.75), 4.012 (1.22), 4.852 (1.12), 4.879 (1.06), 5.208 (3.80), 7.557 (3.27), 7.579 (5.89), 7.599 (3.25), 8.005 (7.21), 8.037 (7.04), 8.850 (14.56), 10.377 (4.69), 10.402 (4.39).</p> <p>1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амингидрохлорид (рацемат) (85 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>

28	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.80</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 523 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.008 (1.53), 0.851 (4.76), 0.869 (11.65), 0.878 (11.15), 0.888 (7.46), 0.896 (16.00), 0.915 (10.32), 1.380 (0.55), 1.397 (0.79), 1.414 (1.00), 1.436 (1.06), 1.454 (0.71), 1.538 (0.78), 1.550 (0.92), 1.568 (1.02), 1.584 (0.72), 1.602 (0.49), 1.794 (0.89), 1.810 (1.24), 1.824 (1.23), 1.840 (0.80), 2.328 (0.45), 3.680 (0.42), 3.764 (0.53), 3.777 (0.93), 3.788 (1.29), 3.799 (1.63), 3.811 (1.29), 3.822 (0.87), 3.834 (0.59), 3.907 (0.94), 5.199 (2.67), 7.551 (2.01), 7.573 (3.53), 7.594 (1.96), 7.999 (4.29), 8.031 (4.21), 8.716 (8.19), 9.768 (2.51), 9.792 (2.39).</p> <p>2-метилпентан-3-амингидрохлорид (рацемат)</p> <p>(31 % теор. вых., 100 % чистоты)</p>
----	--

Пример 29.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

37 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 35°C, индикация: 265 нм).

Диастереоизомер 1: 13 мг (>99% de).

$R_t = 6.27$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 75% изогексана/25% изопропанола + 0.2% DEA; детекция: 265 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.80$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523 [M+H]^+$ .

Пример 30.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

37 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 35°C, индикация: 265 нм).

Диастереоизомер 2: 13 мг (>99% de).

$R_t = 7.35$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 75% изогексана/25% изопропанола + 0.2% DEA; детекция: 265 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.80$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523 [M+H]^+$ .

Пример 31.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

218 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 85% н-гептана/15% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 220 нм).

Диастереоизомер 1: 63.7 мг (99% de).

$R_t = 5.50$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% пропанола; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

Пример 32.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

218 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка

Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 85% н-гептана/15% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 220 нм).

Диастереоизомер 2: 64.2 мг (97.6% de).

$R_t = 6.23$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% пропаноол; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 33.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(3)-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

292 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(3)-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 85% н-гептана/15% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 220 нм).

Диастереоизомер 1: 111.6 мг (>99% de).

$R_t = 6.10$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 265 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 34.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(3)-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

292 мг 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(3)-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 85% н-гептана/15% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 220 нм).

Диастереоизомер 2: 110.1 мг (99.5% de).

$R_t = 6.76$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 265 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35.

(3R,4R)-1-[3-Фтор-5-оксо-6-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-4-гидроксипирролидин-3-ил-ацетат.

(7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (60.0 мг, 109 мкмоль) растворили в дихлорметане (1.0 мл) и смешали с диметиламинопиридином (1.34 мг, 10.9 мкмоль). При 0°C по каплям добавили ацетилхлорид (5.4 мкл, 77 мкмоль) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили и поместили остаток в ацетонитрил и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 25.9 мг (39% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.07$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 591$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (7.72), 0.008 (6.90), 0.146 (0.88), 0.952 (2.34), 0.971 (5.26), 0.989 (2.57), 1.625 (0.47), 1.642 (0.53), 1.651 (0.53), 1.661 (0.51), 1.668 (0.53), 1.685 (0.41), 1.852 (0.41), 1.871 (0.49), 1.881 (0.58), 1.897 (0.45), 1.990 (16.00), 2.328 (0.68), 2.523 (1.81), 2.670 (0.68), 2.710 (0.41), 4.139 (0.45), 4.738 (0.51), 4.951 (0.41), 5.607 (0.94), 7.555 (1.38), 7.577 (2.51), 7.599 (1.40), 8.036 (2.20), 8.067 (2.20), 8.858 (5.18), 10.300 (1.75), 10.324 (1.68).

Следующие реакции получили аналогично Примеру 1 согласно AAV1:

Пример	<p>Название согласно номенклатуре ИЮПАК</p> <p>Строение</p> <p>ЖХ-МС (Метод): время удерживания; детектируемая масса</p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР</p> <p>применяемый амин</p> <p>(выход, чистота)</p>
36	<p>7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.78 мин; МС (ESIpos): m/z = 549 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (5.32), 0.008 (4.91), 0.147 (0.57), 0.950 (7.28), 0.969 (16.00), 0.987 (7.85), 1.604 (1.06), 1.622 (1.40), 1.629 (1.28), 1.639 (1.74), 1.647 (1.55), 1.657 (1.47), 1.664 (1.70), 1.682 (1.28), 1.851 (1.32), 1.860 (1.51), 1.868 (1.47), 1.879 (1.74), 1.885 (1.51), 1.895 (1.32), 1.904 (1.13), 1.914 (0.98), 2.328 (1.36), 2.366 (0.94), 2.524 (4.68), 2.670 (1.43), 2.710 (0.98), 3.067 (0.79), 3.691 (0.87), 3.906 (1.81), 4.012 (1.25), 4.735 (1.43), 4.754 (1.36), 5.200 (4.83), 7.558 (3.89), 7.580 (6.87), 7.601 (3.89), 7.999 (7.58), 8.030 (7.51), 8.840 (13.17), 10.329 (5.21), 10.353 (5.02).</p> <p>(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амингидрохлорид</p> <p>(69 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
37	<p>6-хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.89 мин; МС (ESIpos): m/z = 577.11 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.73), 0.008 (1.41), 0.320 (1.55), 0.330 (2.59), 0.342 (2.48), 0.353 (1.79), 0.365 (1.00), 0.522 (1.67), 0.534 (2.52), 0.547 (2.55), 0.553 (2.84), 0.571 (2.95), 0.580 (2.20), 0.591</p>

	<p>(1.98), 0.601 (1.63), 0.615 (0.97), 0.630 (1.27), 0.639 (1.31), 0.650 (2.61), 0.660 (2.01), 0.667 (1.80), 0.685 (0.98), 0.693 (0.58), 1.170 (0.48), 1.182 (1.01), 1.190 (1.45), 1.203 (2.41), 1.212 (1.79), 1.223 (2.40), 1.235 (1.31), 1.244 (0.87), 2.329 (0.60), 2.367 (0.41), 2.524 (2.02), 2.671 (0.70), 2.711 (0.47), 3.683 (0.57), 3.930 (5.71), 4.342 (1.32), 4.363 (2.25), 4.384 (2.19), 4.405 (1.19), 5.188 (9.80), 5.196 (9.81), 7.564 (3.82), 7.585 (6.78), 7.607 (3.80), 8.284 (16.00), 8.856 (13.94), 10.356 (5.25), 10.379 (5.07).</p> <p>(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорид (81 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
38	<p>6-хлор-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.86</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 565</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (1.70), 0.008 (1.59), 0.951 (7.25), 0.970 (16.00), 0.988 (7.86), 1.609 (1.08), 1.626 (1.45), 1.633 (1.27), 1.644 (1.73), 1.652 (1.56), 1.662 (1.48), 1.669 (1.66), 1.687 (1.24), 1.832 (0.43), 1.850 (1.31), 1.860 (1.52), 1.869 (1.52), 1.879 (1.75), 1.885 (1.54), 1.895 (1.33), 1.904 (1.13), 1.913 (0.96), 2.328 (0.61), 2.367 (0.50), 2.524 (1.95), 2.671 (0.63), 2.711 (0.53), 3.671 (0.56), 3.930 (5.75), 4.735 (1.45), 4.750 (1.34), 5.185 (13.17), 5.192 (13.00), 7.566 (4.26), 7.588 (7.94), 7.610 (4.20), 8.279 (13.40), 8.865 (12.98), 10.212 (5.29), 10.236 (4.98).</p> <p>(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амингидрохлорид (72 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
39	<p>1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.71</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 568</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (0.43), -0.008 (4.17), 0.008 (3.72), 0.146 (0.45), 1.389 (16.00), 1.405 (15.88), 2.328 (0.93), 2.367 (0.71), 2.524 (2.99), 2.670 (0.91), 2.711 (0.68), 3.067 (0.88), 3.691 (1.06), 3.918 (3.12), 4.976 (1.14), 4.997 (1.93), 5.018 (2.30), 5.041 (2.36), 5.063 (2.17), 5.084 (1.55), 5.102 (1.09), 5.200 (5.07), 7.997 (7.54), 8.028 (7.69), 8.329</p>

	(2.76), 8.351 (5.01), 8.373 (2.71), 8.616 (11.67), 8.622 (10.91), 8.837 (7.39), 8.844 (8.07), 10.451 (7.34), 10.475 (7.07). 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амингидрохлорид (рацемат) (78 % теор. вых., 99 % чистоты)
40	1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) ЖХ-МС (Метод 3): R <sub>t</sub> = 1.83 мин; МС (ESIpos): m/z = 565 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]: 0.008 (1.02), 0.949 (4.31), 0.958 (5.08), 0.967 (9.96), 0.977 (9.85), 0.985 (5.50), 0.995 (4.62), 1.603 (0.66), 1.614 (0.80), 1.621 (1.07), 1.638 (1.64), 1.648 (1.55), 1.657 (1.71), 1.664 (1.33), 1.674 (1.24), 1.681 (0.93), 1.692 (0.76), 1.852 (1.27), 1.862 (1.49), 1.870 (1.55), 1.880 (1.71), 1.898 (1.31), 1.905 (1.13), 1.915 (0.91), 2.328 (0.73), 2.366 (0.58), 2.524 (2.35), 2.670 (0.78), 2.710 (0.62), 3.018 (0.87), 3.220 (0.93), 3.693 (0.95), 3.891 (1.82), 4.013 (1.37), 4.734 (1.57), 4.750 (1.47), 5.202 (4.19), 7.686 (0.84), 7.693 (1.27), 7.709 (1.69), 7.717 (2.44), 7.728 (3.11), 7.732 (3.15), 7.740 (3.53), 7.751 (3.53), 7.763 (2.35), 8.004 (7.55), 8.035 (7.54), 8.794 (16.00), 10.347 (3.64), 10.351 (3.73), 10.371 (3.57), 10.375 (3.55). (2S)-1,1,1-трифторобутан-2-амингидрохлорид (83 % теор. вых., 100 % чистоты)
41	1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) ЖХ-МС (Метод 3): R <sub>t</sub> = 1.85 мин; МС (ESIpos): m/z = 565 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [ppm]: -0.008 (1.27), 0.008 (0.95), 1.634 (16.00), 2.524 (0.91), 3.894 (0.45), 5.193 (1.23), 7.709 (0.41), 7.717 (0.65), 7.726 (0.67), 7.732 (0.70), 7.739 (0.91), 7.749 (0.72), 7.764 (0.59), 8.012 (1.99), 8.044 (1.97), 8.723 (3.93), 10.582 (2.93). 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин (96 % теор. вых., 99 % чистоты)
42	1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-

	<p>оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.86</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 577</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (0.75), -0.008 (7.24), 0.008 (5.85), 0.146 (0.80), 0.317 (1.19), 0.328 (2.21), 0.340 (2.61), 0.351 (2.36), 0.363 (1.54), 0.374 (0.62), 0.526 (2.24), 0.543 (2.26), 0.555 (2.21), 0.565 (2.36), 0.575 (2.54), 0.586 (2.24), 0.596 (1.92), 0.610 (1.29), 0.624 (1.02), 0.634 (1.34), 0.644 (1.92), 0.655 (2.24), 0.668 (1.99), 0.677 (1.49), 1.167 (0.47), 1.179 (1.00), 1.187 (1.42), 1.199 (2.44), 1.209 (1.87), 1.220 (2.44), 1.232 (1.34), 1.241 (0.85), 1.253 (0.42), 2.327 (1.12), 2.366 (0.77), 2.523 (3.66), 2.665 (0.95), 2.670 (1.24), 2.710 (0.82), 3.015 (0.85), 3.221 (0.90), 3.687 (0.95), 3.894 (1.79), 4.013 (1.37), 4.340 (0.80), 4.359 (1.64), 4.378 (2.12), 4.399 (1.64), 4.418 (0.75), 5.199 (4.33), 7.684 (0.85), 7.691 (1.39), 7.701 (1.37), 7.707 (1.59), 7.715 (2.76), 7.724 (2.84), 7.730 (2.86), 7.737 (3.66), 7.747 (3.09), 7.761 (2.36), 8.008 (7.12), 8.039 (7.07), 8.785 (16.00), 10.486 (4.95), 10.510 (4.70).</p> <p>(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамиингидрохлорид (81 % теор. вых., 99 % чистоты)</p>
43	<p>1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)</p> <p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.67</math> мин; МС (ESIpos): <math>m/z = 523</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.008 (6.44), 0.008 (2.37), 0.217 (1.40), 0.228 (2.02), 0.240 (2.94), 0.251 (2.63), 0.264 (1.75), 0.277 (2.10), 0.285 (2.72), 0.292 (2.28), 0.305 (1.58), 0.401 (0.92), 0.412 (1.75), 0.422 (2.76), 0.433 (3.20), 0.443 (3.59), 0.453 (3.51), 0.459 (2.85), 0.467 (3.11), 0.479 (1.88), 0.487 (1.23), 0.959 (1.27), 0.964 (1.45), 0.971 (2.02), 0.977 (2.10), 0.984 (1.93), 0.991 (1.93), 0.996 (1.71), 1.004 (1.14), 1.213 (12.01), 1.220 (11.79), 1.230 (11.88), 1.236 (10.48), 2.328 (1.01), 2.366 (0.75), 2.519 (5.57), 2.670 (1.01), 2.710 (0.70), 3.008 (0.70), 3.488 (1.14), 3.507 (2.24), 3.524 (2.98), 3.540 (2.10), 3.560 (1.05), 3.669 (0.75), 3.894 (1.75), 5.186 (5.92), 7.676 (1.01), 7.682 (1.40), 7.693 (1.71), 7.698 (1.84), 7.706 (2.54), 7.717 (3.07), 7.722 (3.07), 7.729 (3.42), 7.739</p>

	(2.98), 7.751 (2.15), 7.980 (7.80), 8.011 (7.63), 8.653 (16.00), 9.881 (3.29), 9.887 (3.20), 9.902 (3.16), 9.906 (2.94). (S)-1-циклопропилэтанамин (84 % теор. вых., 99 % чистоты)
44	1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.67$ мин; МС (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [ppm]: -0.008 (1.78), 0.008 (1.48), 0.218 (1.23), 0.229 (2.01), 0.240 (2.94), 0.252 (2.71), 0.265 (1.58), 0.279 (2.08), 0.286 (2.81), 0.294 (2.36), 0.307 (1.73), 0.328 (0.45), 0.392 (0.43), 0.402 (0.78), 0.413 (1.63), 0.423 (2.69), 0.434 (3.19), 0.445 (3.77), 0.454 (3.59), 0.459 (2.86), 0.467 (3.19), 0.480 (2.03), 0.487 (1.31), 0.501 (0.65), 0.959 (1.18), 0.964 (1.36), 0.972 (1.93), 0.977 (2.11), 0.984 (1.88), 0.992 (2.01), 0.997 (1.81), 1.004 (1.23), 1.010 (1.05), 1.213 (11.53), 1.220 (12.21), 1.229 (12.16), 1.236 (11.68), 2.328 (0.53), 2.367 (0.48), 2.524 (1.93), 2.671 (0.60), 2.711 (0.50), 3.006 (0.70), 3.227 (0.78), 3.486 (1.16), 3.505 (2.36), 3.522 (3.27), 3.539 (2.36), 3.558 (1.18), 3.575 (0.40), 3.677 (0.78), 3.898 (1.76), 5.188 (5.70), 7.676 (0.85), 7.684 (1.66), 7.692 (1.36), 7.700 (1.63), 7.707 (3.09), 7.715 (2.56), 7.730 (3.99), 7.738 (2.84), 7.749 (2.66), 7.754 (2.44), 7.979 (8.26), 8.011 (8.16), 8.653 (16.00), 9.886 (3.74), 9.904 (3.77). (R)-1-циклопропилэтанамин (91 % теор. вых., 99 % чистоты)

## Пример 45.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

486 мг 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 70% н-гептана/30% изопропанола + 0.2% диэтиламин; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 270 нм).

Диастереоизомер 1: 172.5 мг (>99% de).

$R_t = 4.82$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 220 нм].

## Пример 46.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

486 мг 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2)-3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 70% н-гептана/30% изопропанола + диэтиламин; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 270 нм).

Диастереоизомер 2: 160.3 мг (>99% de).

$R_t = 7.11$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 220 нм].

## Пример 47.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

103 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 75% н-гептана/25% изопропанола + 0.2% диэтиламин; по-



ток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 265 нм).

Атропоизомер 1: 38 мг (>99% de).

$R_t = 4.71$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 70% изогексана/30% изопропанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 265 нм].

Пример 48.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

103 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 75% н-гептана/25% изопропанола + 0.2% диэтиламин; поток 15 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 265 нм).

Атропоизомер 2: 40 мг (>99% de).

$R_t = 5.95$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 70% изогексана/30% изопропанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 265 нм].

Пример 49.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

119 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% изопропанола + 0.2% диэтиламин; поток 30 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 265 нм).

Атропоизомер 1: 26 мг (>99% de).

$R_t = 4.86$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 70% н-гептана/30% изопропанола, 0.2% диэтиламина; детекция: 265 нм].

Пример 50.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

119 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA, 5 мкм, 250×30 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% изопропанола + 0.2% диэтиламин; поток 30 мл/мин; температура: 30°C, индикация: 265 нм).

Атропоизомер 2: 25 мг (99% de).

$R_t = 5.42$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 70% н-гептана/30% изопропанола, 0.2% диэтиламина; детекция: 265 нм].

Пример 51.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

103 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% этанола; поток 25 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 210 нм).

Атропоизомер 1: 30 мг (99% de).

$R_t = 6.04$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AI, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 235 нм].

Пример 52.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

103 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; растворитель: 80% н-гептана/20% этанола; поток 25 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 210 нм).

Атропоизомер 2: 30 мг (89% de).

$R_t = 7.33$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AI, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 235 нм].

Пример 53.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1-

(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

50 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (84.3 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили 3-метилазетидин-3-ол-гидрохлорид (20.8 мг, 169 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (51 мкл, 290 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь смешали с 0.3 мл 1н. соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 36.2 мг (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.13$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.92), 0.008 (2.80), 0.314 (0.84), 0.325 (1.33), 0.337 (1.27), 0.349 (1.02), 0.360 (0.50), 0.512 (0.90), 0.522 (1.35), 0.535 (1.27), 0.545 (1.38), 0.564 (1.40), 0.574 (1.14), 0.585 (1.02), 0.594 (0.87), 0.608 (0.52), 0.625 (0.77), 0.634 (0.73), 0.645 (1.26), 0.656 (1.01), 0.667 (0.95), 1.177 (0.55), 1.185 (0.79), 1.198 (1.31), 1.206 (0.92), 1.218 (1.38), 1.230 (0.71), 1.382 (16.00), 2.328 (0.67), 2.367 (0.45), 2.670 (0.60), 2.711 (0.41), 3.896 (0.45), 4.350 (0.73), 4.372 (1.28), 4.394 (1.17), 4.413 (0.68), 5.673 (9.48), 7.535 (2.55), 7.557 (4.79), 7.579 (2.54), 8.000 (4.69), 8.028 (4.62), 8.835 (8.40), 10.440 (2.87), 10.464 (2.65).

Пример 54.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

50 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (84.3 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили азетидин-3-ол-гидрохлорид (18.5 мг, 169 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (51 мкл, 290 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь смешали с 0.3 мл 1н. соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 32.2 мг (71% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 531$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.55), -0.008 (6.99), 0.008 (4.19), 0.146 (0.49), 0.314 (2.27), 0.324 (3.51), 0.337 (3.32), 0.348 (2.57), 0.360 (1.23), 0.511 (2.49), 0.522 (3.55), 0.534 (3.29), 0.545 (3.63), 0.563 (3.70), 0.573 (2.93), 0.584 (2.64), 0.594 (2.21), 0.608 (1.40), 0.624 (1.96), 0.634 (1.95), 0.644 (3.27), 0.655 (2.74), 0.660 (2.57), 0.667 (2.47), 0.676 (1.25), 0.689 (0.81), 1.164 (0.76), 1.176 (1.47), 1.185 (2.06), 1.197 (3.32), 1.205 (2.49), 1.217 (3.15), 1.229 (1.72), 1.238 (1.19), 1.250 (0.49), 2.328 (0.85), 2.366 (0.70), 2.524 (4.17), 2.670 (0.85), 2.710 (0.57), 3.821 (1.08), 4.330 (1.23), 4.350 (2.42), 4.371 (3.53), 4.392 (3.34), 4.412 (1.87), 4.501 (0.94), 4.517 (2.23), 4.528 (3.61), 4.544 (3.31), 4.555 (1.74), 4.571 (0.57), 5.741 (9.80), 5.757 (9.35), 7.532 (5.86), 7.555 (10.75), 7.577 (5.65), 7.992 (9.11), 8.020 (8.88), 8.832 (16.00), 10.439 (6.76), 10.462 (6.37).

Пример 55.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

80 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (135 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили 2-(метиламино)этанол (20.3 мг, 270 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (82 мкл, 470 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с 0.2 мл 1н. соляной кислоты и 2 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 45.1 мг (62% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 533$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.80), -0.008 (7.20), 0.146 (0.77), 0.319 (1.97), 0.329 (3.20), 0.341 (3.09), 0.353 (2.45), 0.365 (1.17), 0.513 (2.13), 0.525 (3.31), 0.538 (2.91), 0.548 (3.25), 0.567 (3.33), 0.577 (2.75), 0.588 (2.40), 0.598 (2.05), 0.612 (1.25), 0.626 (1.68), 0.636 (1.63), 0.647 (2.93), 0.657 (2.53), 0.663 (2.40), 0.670 (2.37), 0.679 (1.15), 0.691 (0.80), 1.166 (0.59), 1.178 (1.23), 1.187 (1.81), 1.199 (3.04), 1.208 (2.21), 1.219 (2.99), 1.231 (1.63), 1.240 (1.12), 1.252 (0.48), 2.327 (1.49), 2.366 (1.23), 2.523 (5.39), 2.669 (1.60), 2.710 (1.20), 3.076 (9.76), 3.442 (6.83), 3.470 (5.87), 4.331 (0.40), 4.351 (1.63), 4.373 (2.85), 4.393 (2.80), 4.414 (1.49), 4.713 (2.96), 4.725 (6.51), 4.738 (3.01), 7.539 (5.52), 7.561 (10.56), 7.583 (5.60), 7.994 (9.63), 8.028 (9.44), 8.849 (16.00), 10.436 (6.37), 10.459 (6.16).

Пример 56.

N-(Дициклопропилметил)-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

50 мг 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (123 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили НАТУ (56.2 мг, 148 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (54 мкл, 308 мкмоль) и 1,1-дициклопропилметанамин (15.1 мг, 135 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с 0.1 мл 1 М соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 48.7 мг (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 500 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.14), 0.008 (2.56), 0.300 (6.52), 0.387 (1.96), 0.397 (2.30), 0.416 (1.48), 0.455 (1.94), 0.475 (2.68), 1.031 (2.06), 1.044 (2.01), 1.382 (16.00), 2.323 (0.44), 2.328 (0.58), 2.524 (1.88), 2.670 (0.60), 3.235 (1.02), 3.254 (2.27), 3.276 (2.41), 3.928 (0.72), 5.676 (6.09), 7.985 (4.45), 8.014 (4.40), 8.292 (1.04), 8.298 (1.18), 8.316 (1.67), 8.319 (1.81), 8.337 (1.07), 8.343 (1.16), 8.591 (5.22), 8.597 (4.96), 8.753 (9.26), 9.856 (2.93), 9.878 (2.87).

Пример 57.

6-Фтор-7-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

50 мг 6-фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (86.0 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили (2S)-пиперидин-2-илметанол (19.8 мг, 172 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (52 мкл, 300 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь смешали с 0.3 мл 1 М соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 37.3 мг (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.25$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.55), -0.008 (4.87), 0.008 (4.03), 0.146 (0.52), 0.948 (7.19), 0.967 (16.00), 0.985 (7.82), 1.344 (1.09), 1.376 (1.34), 1.471 (1.90), 1.530 (3.44), 1.549 (5.64), 1.577 (2.47), 1.606 (1.34), 1.624 (1.56), 1.631 (1.36), 1.641 (1.83), 1.649 (1.65), 1.659 (1.59), 1.666 (1.77), 1.684 (1.47), 1.703 (0.91), 1.723 (1.95), 1.740 (1.83), 1.832 (0.43), 1.851 (1.31), 1.861 (1.54), 1.869 (1.56), 1.879 (1.74), 1.886 (1.54), 1.896 (1.34), 1.905 (1.15), 1.914 (0.98), 2.367 (0.70), 2.519 (3.11), 2.524 (2.47), 2.711 (0.66), 2.925 (1.07), 2.955 (1.99), 2.988 (1.07), 3.479 (1.00), 3.495 (1.47), 3.506 (2.47), 3.520 (2.63), 3.536 (1.90), 3.559 (1.20), 3.574 (2.02), 3.588 (1.77), 3.616 (0.68), 3.855 (1.79), 3.888 (1.68), 4.288 (2.04), 4.662 (3.01), 4.676 (6.53), 4.689 (2.97), 4.737 (1.41), 4.758 (1.32), 7.531 (1.43), 7.535 (1.41), 7.550 (3.99), 7.555 (4.15), 7.573 (4.28), 7.578 (3.88), 7.597 (1.36), 8.001 (8.41), 8.036 (8.14), 8.869 (13.96), 10.274 (5.15), 10.298 (4.94).

Пример 58.

N-(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

50 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амида карбоновой кислоты и 50 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (84.3 мкмоль) растворили в ДМФ (980 мкл). Добавили (2S)-пиперидин-2-илметанол (19.4 мг, 169 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (51 мкл, 290 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с 0.3 мл 1н. соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил-вода с муравьиной кислотой, C18 RP-ВЭЖХ). Фракции продукта объединили, сгустили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 36.5 мг (75% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 573 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.72), -0.008 (6.54), 0.008 (5.08), 0.147 (0.62), 0.318 (1.64), 0.330 (2.51), 0.342 (2.47), 0.353 (1.96), 0.516 (1.76), 0.528 (2.59), 0.539 (2.36), 0.550 (2.63), 0.568 (2.76), 0.579 (2.15), 0.589 (2.00), 0.599 (1.66), 0.613 (1.02), 0.628 (1.49), 0.637 (1.40), 0.648 (2.51), 0.659 (2.08), 0.664 (1.98), 0.670 (1.96), 1.189 (1.51), 1.201 (2.61), 1.209 (1.87), 1.221 (2.57), 1.233 (1.44), 1.377 (1.34), 1.472 (2.00), 1.532 (3.55), 1.551 (5.84), 1.577 (2.55), 1.723 (1.98), 1.740 (1.87), 2.328 (1.13), 2.367 (0.70), 2.524 (3.19), 2.670 (1.08), 2.711 (0.70), 2.924 (1.10), 2.954 (2.10), 2.987 (1.15), 3.479 (1.00), 3.495 (1.47), 3.506 (2.59), 3.520 (2.74), 3.536 (1.95), 3.574 (2.08), 3.587 (1.85), 3.859 (1.95), 3.892 (1.79), 4.286 (2.17), 4.352 (1.30), 4.373 (2.30), 4.394 (2.32), 4.414 (1.25), 4.662 (2.95), 4.675 (6.42), 4.688 (2.87), 7.533 (1.59), 7.547 (3.89), 7.553 (4.38), 7.569 (4.48), 7.576 (3.85), 7.590 (1.53), 8.006 (8.95), 8.041 (8.61), 8.860 (16.00), 10.414 (5.44), 10.437 (5.10).

Пример 59.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 61.7 мг (80% чистоты, 113 мкмоль) 6-фтор-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 29.7 мг (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамингидрохлорида (169 мкмоль) в присутствии 64.4 мг (169 мкмоль) НАТУ и 98 мкл (560 мкмоль) DIPEA в 3.0 мл ДМФ. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл водной соляной кислоты и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ [при УФ макс: 265 нм, колонки: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиной кислоты - градиент (0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и последующие 3 мин 90% ацетонитрил)]. Фракции продукта объединили, освободили от растворителя и лиофилизировали. Получили 27.2 мг (43% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.80$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 559 [M+H]^+$ .

Пример 60.

N-трет-Бутил-7-(диметиламино)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 322 мкмоль) поместили в 2.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (200 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилпропан-2-амин (41 мкл, 390 мкмоль) и перемешивали 5 мин при комнатной температуре. Через 5 мин реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой. Образовавшуюся суспензию оставили на ночь. На следующее утро образовалось твердое вещество, которое можно откачать. Этот остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол - градиент: 100/0 к 100/1). Получили 23 мг (16% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.32$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 437 [M+H]^+$ .

Пример 61.

7-(Диметиламино)-6-фтор-N-(2-метилбутан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 322 мкмоль) поместили в 2.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (200 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилбутан-2-амин (45 мкл, 390 мкмоль) и перемешивали 5 мин при комнатной температуре. Через 5 мин реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой. Образовавшуюся суспензию оставили на ночь. На следующее утро образовалось твердое вещество, которое можно откачать. Этот остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол - градиент: 100/0 к 100/1). Получили 19 мг (13% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 451 [M+H]^+$ .

Пример 62.

7-(Диметиламино)-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 322 мкмоль) поместили в 2.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (200 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин (49.1 мг, 386 мкмоль) и перемешивали 5 мин при комнатной температуре. Через 5 мин реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой. Образовавшуюся суспензию оставили на ночь. На следующее утро образовалось твердое вещество, которое можно откачать. Этот остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол - градиент: 100/0 к 100/1). Получили 30 мг (19% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 491 [M+H]^+$ .

Пример 63.

7-(Диметиламино)-6-фтор-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (120 мг, 322 мкмоль) поместили в 2.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (147 мг, 386 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (200 мкл, 1.1 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин-гидрохлорид (68.6 мг, 386 мкмоль) и перемешивали 5 мин при комнатной температуре. Через 5 мин реакционную смесь подвергли взаимодействию с водой. Образовавшуюся суспензию оставили на ночь. На следующее утро образовалось твердое вещество, которое можно откачать. Этот остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель; растворитель: дихлорметан/метанол - градиент: 100/0 к 100/1). Получили 24 мг (15% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 505 [M+H]^+$ .

Пример 64.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[[2(S)-2-гидроксипропил](метил)амино]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (60.0 мг, 122 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ смешали с (2S)-1-(метиламино)пропан-2-олом (21.7 мг, 243 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (74 мкл, 430 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили и сгустили в вакууме. Остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 47 мг целевого соединения (70% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.15$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.68), -0.059 (5.17), -0.008 (4.04), 0.008 (3.41), 0.146 (0.41), 0.318 (1.61), 0.328 (2.49), 0.340 (2.44), 0.352 (1.95), 0.364 (0.96), 0.512 (1.71), 0.523 (2.54), 0.535 (2.29), 0.547 (2.57), 0.555 (1.96), 0.566 (2.64), 0.576 (2.19), 0.586 (1.99), 0.597 (1.62), 0.611 (1.01), 0.625 (1.41), 0.636 (1.41), 0.646 (2.39), 0.656 (2.07), 0.662 (2.01), 0.670 (2.00), 0.678 (1.03), 0.690 (0.76), 0.834 (7.90), 0.849 (7.89), 1.166 (0.69), 1.178 (1.23), 1.186 (1.66), 1.198 (2.72), 1.207 (1.98), 1.219 (2.71), 1.231 (1.99), 1.251 (0.59), 2.074 (0.65), 2.329 (0.46), 2.671 (0.42), 3.160 (4.79), 3.460 (2.29), 3.490 (1.88), 3.705 (1.53), 4.354 (1.31), 4.375 (2.27), 4.396 (2.20), 4.417 (1.17), 4.738 (5.75), 4.750 (5.64), 5.755 (2.37), 7.561 (3.16), 7.582 (5.63), 7.603 (3.10), 7.989 (8.41), 8.023 (8.17), 8.841 (16.00), 10.441 (5.22), 10.464 (5.04).

Пример 65.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[этил(2-гидроксипропил)амино]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (80.0 мг, 162 мкмоль) поместили в 1.6 мл ацетонитрила, смешали с 1-(этиламино)пропан-2-олом (33.4 мг, 324 мкмоль; рацемат) и N,N-диизопропилэтиламином (99 мкл, 570 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционный раствор сгустили в вакууме. Остаток поместили в этилацетат и смешали с водой. Подкислили водную фазу с помощью 1 М соляной кислоты и дважды экстрагировали. Органическую фазу один раз встряхнули с насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия, один раз промыли насыщенным, водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 76 мг целевого соединения (82% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.23$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.87), -0.008 (7.43), 0.008 (7.19), 0.146 (0.84), 0.329 (2.28), 0.342 (2.25), 0.514 (1.80), 0.525 (2.61), 0.549 (2.52), 0.568 (2.61), 0.577 (2.19), 0.588 (2.07), 0.626 (1.32), 0.647 (2.43), 0.851 (6.17), 1.013 (5.51), 1.157 (1.05), 1.175 (2.52), 1.185 (1.74), 1.197 (2.94), 1.206 (2.22), 1.217 (2.82), 1.238 (1.89), 1.988 (3.09), 2.328 (1.86), 2.367 (0.93), 2.670 (1.86), 2.711 (1.05), 3.061 (0.93), 3.418 (2.19), 3.455 (2.55), 3.575 (1.14), 3.710 (1.59), 4.021 (0.84), 4.039 (0.81), 4.350 (1.20), 4.370 (2.22), 4.391 (2.22), 4.412 (1.17), 4.736 (4.04), 4.748 (3.96), 7.566 (3.06), 7.588 (5.51), 7.607 (3.12), 7.996 (8.21), 8.031 (8.03), 8.843 (16.00), 10.439 (5.21), 10.463 (5.00).

Пример 66.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[этил(2-гидроксипропил)амино]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

69 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[этил(2-гидроксипропил)амино]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 1: 30 мг (>99% de).

$R_t = 1.37$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.25$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.84), 0.008 (1.52), 0.321 (1.83), 0.331 (2.88), 0.343 (2.85), 0.355 (2.22), 0.367 (1.10), 0.503 (0.76), 0.515 (1.97), 0.526 (2.98), 0.539 (2.67), 0.550 (2.97), 0.557 (2.12), 0.568 (3.14), 0.578 (2.48), 0.589 (2.26), 0.599 (1.84), 0.613 (1.18), 0.627 (1.69), 0.637 (1.61), 0.648 (2.73), 0.659 (2.37), 0.664 (2.19), 0.670 (2.15), 0.680 (1.11), 0.684 (1.10), 0.692 (0.80), 0.852 (6.50), 0.863 (6.50), 1.012 (5.79), 1.165 (0.66), 1.177 (1.26), 1.185 (1.75), 1.198 (2.95), 1.206 (2.09), 1.218 (2.89), 1.230 (1.55), 1.238 (1.05), 1.250 (0.45), 2.328 (0.82), 2.333 (0.60), 2.367 (0.56), 2.519 (3.02), 2.524 (2.34), 2.666 (0.58), 2.670 (0.80), 2.675 (0.58), 2.710 (0.51), 3.075 (0.94), 3.419 (2.44), 3.454 (2.73), 3.578 (1.05), 3.708

(1.64), 4.347 (1.48), 4.368 (2.54), 4.389 (2.50), 4.410 (1.34), 4.735 (4.60), 4.747 (4.46), 7.566 (3.23), 7.587 (5.73), 7.606 (3.23), 7.996 (9.12), 8.031 (8.91), 8.843 (16.00), 10.440 (6.11), 10.463 (5.86).

Пример 67.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[этил(2-гидроксипропил)амино]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

69 мг N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[этил(2-гидроксипропил)амино]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 2: 30 мг (>99% de).

$R_t = 2.31$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.25$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.318 (1.80), 0.328 (2.83), 0.340 (2.58), 0.514 (1.98), 0.525 (3.01), 0.537 (2.55), 0.548 (2.78), 0.567 (2.79), 0.576 (2.35), 0.588 (2.12), 0.626 (1.52), 0.647 (2.48), 0.657 (2.17), 0.851 (6.26), 1.013 (5.57), 1.177 (1.33), 1.185 (1.71), 1.198 (2.72), 1.218 (2.67), 1.230 (1.43), 2.328 (1.15), 2.671 (1.04), 3.063 (1.04), 3.420 (2.39), 3.453 (2.67), 3.585 (1.11), 3.711 (1.63), 4.350 (1.49), 4.371 (2.39), 4.393 (2.19), 4.413 (1.31), 4.737 (4.38), 4.749 (4.05), 7.567 (3.32), 7.588 (5.50), 7.607 (2.95), 7.997 (7.99), 8.032 (7.81), 8.844 (16.00), 10.440 (5.11), 10.463 (5.00).

Пример 68.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид трифторацетат (смесь атропоизомеров).

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров, чистота 57%, 90.0 мг, 176 мкмоль) поместили в 1.7 мл ДМФ, смешали с этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (1:1) (46.7 мг, 247 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (150 мкл, 880 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). (Фракция 1). Фракции продукта объединили и сгустили в вакууме. Остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы один раз рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 74 мг целевого соединения (60% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.28$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 573 [M-TFA+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.006 (0.44), 0.313 (0.41), 0.322 (0.73), 0.331 (0.87), 0.341 (0.77), 0.350 (0.49), 0.524 (0.72), 0.536 (0.69), 0.544 (0.68), 0.552 (0.50), 0.561 (0.59), 0.571 (0.77), 0.580 (0.71), 0.587 (0.60), 0.597 (0.45), 0.635 (0.46), 0.644 (0.64), 0.652 (0.79), 0.663 (0.77), 0.672 (0.54), 1.188 (0.50), 1.197 (0.83), 1.205 (0.69), 1.213 (0.78), 1.222 (0.48), 2.073 (6.12), 2.519 (0.49), 4.339 (0.49), 4.355 (0.83), 4.372 (0.98), 4.388 (0.77), 4.649 (16.00), 7.680 (0.58), 7.686 (0.77), 7.699 (1.02), 7.704 (1.35), 7.718 (0.63), 7.724 (1.34), 7.745 (1.11), 7.999 (2.73), 8.022 (2.68), 8.777 (6.49), 10.453 (1.61), 10.471 (1.53).

Пример 69.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров).

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид трифторацетат (смесь атропоизомеров, 70.0 мг, 102 мкмоль) поместили в трифторуксусную кислоту (640 мкл, 8.3 ммоль), смешали с 640 мкл воды и 0.2 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы один раз рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 60 мг целевого соединения (98% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.91$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 591 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.88), -0.008 (7.82), 0.008 (6.52), 0.146 (0.86), 0.312 (0.99), 0.323 (1.77), 0.334 (2.13), 0.346 (1.93), 0.358 (1.22), 0.523 (1.69), 0.538 (1.80), 0.561 (1.93), 0.572 (2.02), 0.583 (1.74), 0.593 (1.49), 0.606 (1.08), 0.621 (0.83), 0.631 (1.13), 0.641 (1.55), 0.652 (1.82), 0.667 (1.60), 0.675 (1.19), 0.687 (0.69), 1.162 (0.44), 1.175 (0.80), 1.183 (1.16), 1.195 (1.99), 1.205 (1.55), 1.215 (1.96), 1.227 (1.22), 1.235 (1.13), 2.073 (0.77), 2.328 (1.16), 2.366 (0.80), 2.523 (4.37), 2.670 (1.30), 2.710

(0.94), 3.465 (15.72), 3.479 (16.00), 4.118 (0.91), 4.333 (0.66), 4.353 (1.33), 4.373 (1.77), 4.392 (1.35), 4.411 (0.64), 4.831 (5.11), 4.844 (12.10), 4.858 (5.06), 7.667 (1.27), 7.673 (1.82), 7.690 (2.10), 7.697 (3.45), 7.713 (3.43), 7.720 (3.87), 7.731 (2.57), 7.742 (1.71), 7.967 (6.38), 7.996 (6.33), 8.758 (14.51), 10.481 (4.03), 10.505 (3.90).

Пример 70.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

55 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола + 0.2% диэтиламина; поток 20 мл/мин; температура: 23°C, индикация: 220 нм). Фракции продукта выпаривали при 30°C.

Атропоизомер 1: 22 мг (>99% стереохимической чистоты).

$R_t$  = 4.16 мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 90% н-гексана/20% этанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$  = 1.90 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 591 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.82), -0.008 (7.57), 0.008 (6.50), 0.146 (0.85), 0.312 (1.26), 0.322 (2.17), 0.335 (2.11), 0.346 (1.65), 0.358 (0.85), 0.508 (1.45), 0.519 (2.22), 0.531 (1.98), 0.543 (2.14), 0.561 (2.22), 0.571 (1.81), 0.582 (1.59), 0.593 (1.32), 0.606 (0.80), 0.621 (1.15), 0.631 (1.15), 0.642 (1.95), 0.652 (1.73), 0.664 (1.54), 1.099 (0.82), 1.118 (1.51), 1.135 (0.71), 1.182 (1.26), 1.194 (2.14), 1.202 (1.56), 1.214 (2.14), 1.226 (1.21), 1.234 (1.13), 2.327 (1.56), 2.366 (0.91), 2.523 (4.89), 2.670 (1.54), 2.710 (0.91), 2.820 (0.41), 3.465 (15.78), 3.479 (16.00), 4.131 (0.93), 4.348 (1.13), 4.370 (1.92), 4.392 (1.84), 4.411 (0.99), 4.831 (5.19), 4.844 (12.24), 4.857 (5.10), 7.666 (1.29), 7.673 (1.92), 7.690 (2.17), 7.697 (3.49), 7.713 (3.60), 7.720 (3.95), 7.731 (2.66), 7.967 (7.27), 7.996 (7.03), 8.758 (15.86), 10.482 (4.56), 10.506 (4.42).

Пример 71.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

55 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола + 0.2% диэтиламина; поток 20 мл/мин; температура: 23°C, индикация: 220 нм). Фракции продукта выпаривали при 30°C.

Атропоизомер 2: 22 мг (>98.5% стереохимической чистоты).

$R_t$  = 6.25 мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; растворитель: 90% н-гексана/20% этанола + 0.2% диэтиламина; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$  = 1.90 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 591 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.93), -0.008 (8.98), 0.008 (6.74), 0.146 (0.86), 0.323 (1.38), 0.333 (2.14), 0.346 (2.11), 0.359 (1.59), 0.370 (0.79), 0.513 (1.52), 0.525 (2.14), 0.538 (1.90), 0.552 (1.76), 0.560 (1.66), 0.572 (2.11), 0.582 (1.80), 0.593 (1.66), 0.604 (1.35), 0.616 (0.90), 0.630 (1.00), 0.640 (1.17), 0.651 (1.83), 0.661 (1.73), 0.675 (1.62), 0.696 (0.55), 1.101 (1.42), 1.119 (2.80), 1.137 (1.35), 1.175 (0.90), 1.183 (1.31), 1.196 (2.18), 1.205 (1.56), 1.216 (2.11), 1.228 (1.24), 2.323 (1.42), 2.327 (1.83), 2.366 (1.52), 2.523 (5.46), 2.670 (1.73), 2.710 (1.35), 2.825 (0.59), 2.843 (0.59), 3.465 (15.86), 3.479 (16.00), 4.127 (0.90), 4.333 (1.14), 4.354 (1.90), 4.374 (1.87), 4.395 (1.00), 4.830 (5.36), 4.844 (12.75), 4.857 (5.22), 7.667 (1.24), 7.673 (1.90), 7.690 (2.14), 7.697 (3.46), 7.713 (3.52), 7.720 (3.84), 7.732 (2.63), 7.967 (7.02), 7.995 (6.88), 8.758 (15.14), 10.480 (4.53), 10.503 (4.32).

Пример 72.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(2S)-2-гидроксипропил](метил)амино}-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров).

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров, чистота 57%, 90.0 мг, 176 мкмоль) поместили в 1.8 мл ДМФ, смешали с (2S)-1-(метиламино)пропан-2-олом (31.4 мг, 353 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (110 мкл, 620 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор вылили на воду, образовавшийся осадок перемешивали примерно в течение 30 мин, затем отфильтровали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Остаток очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: циклогексан/этилацетат = 2/1). Получили 31 мг целевого соединения (31% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$  = 2.20 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 563 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.69), -0.008 (7.05), 0.008 (5.36), 0.146 (0.72), 0.314 (1.84), 0.325 (3.49), 0.336 (4.05), 0.348 (3.84), 0.360 (2.56), 0.525 (3.62), 0.545 (3.56), 0.552 (3.49), 0.563 (3.49), 0.573 (4.02), 0.584 (3.59), 0.593 (3.12), 0.607 (2.03), 0.623 (1.53), 0.632 (2.09), 0.642 (2.90), 0.653

(3.59), 0.667 (3.34), 0.676 (2.68), 0.807 (11.54), 0.822 (7.64), 1.165 (0.78), 1.178 (1.59), 1.185 (2.34), 1.198 (4.02), 1.207 (2.99), 1.218 (3.84), 1.230 (2.12), 1.238 (1.43), 1.250 (0.65), 2.073 (0.53), 2.328 (1.72), 2.366 (1.03), 2.524 (4.96), 2.670 (1.81), 2.710 (1.06), 3.011 (1.40), 3.175 (6.49), 3.422 (2.50), 3.447 (2.50), 3.470 (1.72), 3.681 (2.50), 4.339 (1.31), 4.359 (2.68), 4.378 (3.27), 4.397 (2.46), 4.418 (1.09), 4.723 (5.02), 4.730 (6.80), 4.735 (5.99), 4.743 (5.68), 7.690 (1.28), 7.697 (2.00), 7.708 (2.56), 7.713 (2.50), 7.721 (4.05), 7.736 (6.83), 7.743 (5.74), 7.757 (6.11), 7.995 (13.35), 8.029 (13.13), 8.791 (14.07), 8.795 (16.00), 10.460 (7.42), 10.484 (7.14).

Пример 73.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров).

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (80.0 мг, 176 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ, смешали с НАТУ (80.1 мг, 211 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (110 мкл, 610 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилбутан-2-амин (18.4 мг, 211 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме и остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 58 мг целевого соединения (62% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.82$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 525 [M+H]^+$ .

Пример 74.

N-трет-Бутил-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров).

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (100.0 мг, 219 мкмоль) поместили в 3.1 мл ДМФ, смешали с НАТУ (100 мг, 263 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (130 мкл, 770 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилпропан-2-амин (19.3 мг, 263 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме и остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 86 мг целевого соединения (76% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.71$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 511 [M+H]^+$ .

Пример 75.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилбутан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (57.0 мг, 135 мкмоль) поместили в 1.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (61.6 мг, 162 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (94 мкл, 540 мкмоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с 2-метилбутан-2-амином (24 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционный раствор смешали с ацетонитрилом/водой/TFA и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 55 мг целевого соединения (82% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.63$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 492 [M+H]^+$ .

Пример 76.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(3-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (57.0 мг, 135 мкмоль) поместили в 1.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (61.6 мг, 162 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (140 мкл, 810 мкмоль) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с 3-метилпентан-3-аминогидрохлоридом (27.9 мг, 202 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реак-



ционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 51 мг целевого соединения (74% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.74$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 506 [M+H]^+$ .

Пример 77.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-N-(3-этилпентан-3-ил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (75.0 мг, 81% чистоты, 138 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с 3-этилпентан-3-амином (19.1 мг, 166 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламином (84 мкл, 480 мкмоль) и НАТУ (63.1 мг, 166 мкмоль) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 59 мг целевого соединения (78% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.41$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.80), 0.008 (1.47), 0.768 (6.83), 0.786 (16.00), 0.805 (7.41), 1.699 (1.98), 1.718 (6.06), 1.736 (5.80), 1.755 (1.82), 2.328 (0.52), 2.366 (0.40), 2.670 (0.59), 4.030 (0.92), 4.991 (0.91), 7.545 (1.37), 7.567 (2.66), 7.589 (1.38), 7.979 (2.75), 8.011 (2.73), 8.667 (4.92), 9.612 (2.83).

Пример 78.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(3-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (75.0 мг, 81% чистоты, 138 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с 3-метилпентан-3-амин-гидрохлоридом (22.8 мг, 166 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламином (84 мкл, 480 мкмоль) и НАТУ (63.1 мг, 166 мкмоль) и оставили перемешиваться в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 63 мг целевого соединения (85% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.35$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.46), 0.008 (1.29), 0.814 (6.64), 0.833 (15.52), 0.851 (7.27), 1.234 (0.50), 1.279 (16.00), 1.613 (0.42), 1.631 (1.48), 1.649 (1.89), 1.665 (2.44), 1.684 (1.96), 1.703 (0.49), 1.769 (0.57), 1.787 (2.03), 1.806 (2.32), 1.822 (1.86), 1.841 (1.35), 2.073 (8.37), 2.328 (0.49), 2.523 (1.67), 2.670 (0.52), 4.031 (1.20), 4.989 (1.19), 7.546 (1.83), 7.568 (3.46), 7.590 (1.84), 7.977 (3.61), 8.008 (3.53), 8.669 (6.19), 9.728 (3.98).

Пример 79.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилбутан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (75.0 мг, 81% чистоты, 138 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с 2-метилбутан-2-амином (19 мкл, 170 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламином (84 мкл, 480 мкмоль) и НАТУ (63.1 мг, 166 мкмоль) и оставили перемешиваться в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 63 мг целевого соединения (88% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.29$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 509 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.76), 0.008 (0.52), 0.848 (1.75), 0.867 (4.17), 0.885

(1.87), 1.341 (16.00), 1.703 (0.53), 1.722 (1.62), 1.740 (1.54), 1.759 (0.45), 2.073 (3.41), 2.518 (0.96), 2.523 (0.79), 4.032 (0.61), 4.989 (0.60), 5.754 (0.54), 7.547 (0.88), 7.569 (1.67), 7.591 (0.89), 7.970 (1.66), 8.001 (1.63), 8.673 (2.83), 9.810 (2.01).

Пример 80.

N-трет-Бутил-7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (75.0 мг, 81% чистоты, 138 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с 2-метилпропан-2-амином (17 мкл, 170 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламином (84 мкл, 480 мкмоль) и НАТУ (63.1 мг, 166 мкмоль) и оставили перемешиваться в течение выходных при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток растворили в дихлорметане/небольшом количестве метанола. Органические фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы один раз рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 42 мг целевого соединения (60% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 495 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.47), 1.388 (16.00), 2.073 (1.33), 4.028 (0.44), 4.989 (0.44), 7.547 (0.61), 7.569 (1.21), 7.591 (0.63), 7.957 (1.13), 7.989 (1.12), 8.679 (2.13), 9.865 (1.33).

Пример 81.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

трет-Бутил-4-[6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-3-фтор-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (113 мг, 69% чистоты, 121 мкмоль) поместили в 0.72 мл дихлорметана, смешали с трифторуксусной кислотой (360 мкл, 4.7 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь сгустили в вакууме, смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: метанол/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем выпаривали фракции продукта. Остаток поместили в этилацетат, установили щелочную среду в водной фазе с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Затем исходный продукт очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/2 М аммиака в метаноле = 20/1). Получили 43 мг целевого соединения (65% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.36$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 544 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.64), -0.008 (6.43), 0.008 (5.61), 0.146 (0.68), 0.319 (2.04), 0.329 (3.29), 0.342 (3.21), 0.353 (2.50), 0.365 (1.25), 0.504 (0.82), 0.516 (2.18), 0.528 (3.29), 0.541 (3.07), 0.550 (3.43), 0.568 (3.57), 0.578 (2.79), 0.589 (2.54), 0.599 (2.07), 0.613 (1.29), 0.628 (1.86), 0.638 (1.71), 0.648 (3.14), 0.659 (2.61), 0.665 (2.43), 0.671 (2.39), 0.680 (1.18), 0.693 (0.79), 1.170 (0.64), 1.182 (1.32), 1.190 (1.89), 1.202 (3.18), 1.211 (2.32), 1.223 (3.18), 1.235 (2.07), 1.243 (1.29), 1.256 (0.57), 2.073 (0.96), 2.328 (1.21), 2.367 (1.04), 2.524 (4.82), 2.663 (12.39), 2.675 (16.00), 2.687 (12.50), 2.710 (1.39), 3.440 (12.39), 3.452 (15.11), 3.464 (11.71), 4.333 (0.43), 4.353 (1.64), 4.374 (2.89), 4.395 (2.86), 4.415 (1.54), 5.754 (0.43), 7.555 (5.61), 7.577 (10.82), 7.599 (5.71), 8.060 (9.39), 8.094 (9.29), 8.876 (15.57), 10.387 (6.43), 10.411 (6.29).

Пример 82.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

трет-Бутил-(2S)-4-[6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-3-фтор-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (81.5 мг, 90% чистоты, 112 мкмоль) поместили в 0.66 мл дихлорметана, смешали с трифторуксусной кислотой (330 мкл, 4.3 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили дихлорметаном и трижды промыли насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Объединенные водные фазы рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем выпаривали фракции продукта. Остаток поместили в этилацетат, установили щелочную среду в водной фазе с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Затем исходный продукт очистили с помощью толстослойной хроматографии (раство-

ритель: дихлорметан/2N раствора аммиака в метаноле = 20/1). Получили 26.3 мг целевого соединения (40% теор. вых., чистота 95%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.40$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 558$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.92), -0.008 (8.28), 0.008 (6.83), 0.146 (0.92), 0.320 (1.78), 0.330 (2.85), 0.342 (2.76), 0.354 (2.17), 0.365 (1.07), 0.516 (1.90), 0.527 (2.85), 0.540 (2.64), 0.549 (2.97), 0.568 (3.09), 0.578 (2.40), 0.588 (2.20), 0.599 (1.81), 0.613 (1.10), 0.628 (1.60), 0.638 (1.54), 0.648 (2.73), 0.659 (2.29), 0.664 (2.11), 0.670 (2.11), 0.680 (1.10), 0.693 (0.80), 0.837 (15.47), 0.852 (16.00), 0.919 (0.53), 1.169 (0.62), 1.182 (1.22), 1.190 (1.75), 1.202 (2.82), 1.210 (2.08), 1.222 (2.82), 1.234 (1.99), 1.242 (1.16), 1.255 (0.53), 2.119 (0.42), 2.302 (2.94), 2.323 (1.22), 2.328 (1.34), 2.366 (0.74), 2.524 (4.36), 2.573 (3.06), 2.605 (1.51), 2.666 (0.95), 2.670 (1.28), 2.675 (0.92), 2.711 (0.74), 2.805 (2.64), 2.834 (2.05), 2.965 (1.40), 2.972 (1.57), 2.998 (2.52), 3.027 (1.57), 3.869 (3.06), 3.896 (3.06), 3.972 (2.43), 4.004 (2.29), 4.355 (1.45), 4.375 (2.52), 4.397 (2.49), 4.417 (1.37), 7.577 (4.93), 7.599 (9.26), 7.622 (4.96), 7.630 (1.75), 8.053 (8.55), 8.088 (8.37), 8.890 (14.58), 8.913 (0.50), 10.390 (5.67), 10.414 (5.34).

Пример 83.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (1.20 г, 2.43 ммоль) поместили в 23 мл ДМФ, смешали с этанди-кислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:1) (644 мг, 3.40 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламино (2.1 мл, 12 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, и высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: 100% дихлорметана к дихлорметан/метанолю = 100/1). Получили 1.0 г целевого соединения (73% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.20$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 84.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (65.0 мг, 117 мкмоль) поместили в трифторуксусную кислоту (730 мкл, 9.5 ммоль), смешали с 730 мкл воды и 730 мкл ацетонитрила и перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 45 мг целевого соединения (66% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.86$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 575$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (3.70), 0.008 (3.30), 0.146 (0.41), 0.316 (1.31), 0.326 (2.15), 0.338 (2.07), 0.350 (1.69), 0.362 (0.80), 0.510 (1.45), 0.521 (2.09), 0.534 (1.89), 0.545 (2.18), 0.553 (1.61), 0.564 (2.23), 0.575 (1.72), 0.585 (1.64), 0.595 (1.33), 0.609 (0.83), 0.624 (1.13), 0.634 (1.13), 0.645 (1.97), 0.655 (1.70), 0.668 (1.59), 1.163 (0.46), 1.175 (0.92), 1.183 (1.27), 1.195 (2.15), 1.204 (1.50), 1.215 (2.10), 1.228 (1.24), 1.236 (1.21), 2.074 (10.78), 2.328 (0.75), 2.366 (0.47), 2.670 (0.66), 2.710 (0.41), 3.475 (15.83), 3.488 (16.00), 4.130 (0.94), 4.349 (1.22), 4.369 (1.91), 4.390 (1.84), 4.410 (0.97), 4.835 (5.32), 4.848 (12.45), 4.861 (5.07), 5.754 (4.77), 7.532 (3.99), 7.554 (7.54), 7.576 (3.92), 7.963 (6.93), 7.992 (6.79), 8.808 (12.92), 10.463 (4.45), 10.487 (4.20).

Пример 85.

трет-Бутил-4-[(7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил]карбонил)амино]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (50.0 мг, 73% чистоты, 83.1 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ, смешали с НАТУ (37.9 мг, 99.7 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (36 мкл, 210 мкмоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавили трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат (23.6 мг, 99.7 мкмоль) и оставили перемешиваться смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме и остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в

вакууме. Получили 48 мг целевого соединения (87% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.81$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 658$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.48), 1.157 (0.55), 1.175 (1.10), 1.193 (0.55), 1.427 (16.00), 1.988 (2.06), 4.021 (0.59), 4.038 (0.53), 5.192 (0.56), 7.572 (0.73), 7.995 (0.80), 8.026 (0.78), 8.807 (1.58), 10.314 (0.54), 10.337 (0.51).

Пример 86.

Метил-4-[(7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-ил]карбонил)амино]бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (50.0 мг, 98% чистоты, 112 мкмоль) поместили в 1.6 мл ДМФ, смешали с НАТУ (50.9 мг, 134 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (49 мкл, 280 мкмоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавили метил-4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (22.6 мг, 134 мкмоль) и оставили перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 52 мг целевого соединения (78% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.68$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 591$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.56), 0.008 (0.54), 1.584 (6.18), 1.725 (0.82), 1.751 (1.60), 1.765 (1.06), 1.903 (0.99), 1.917 (1.54), 1.943 (0.96), 2.006 (0.84), 2.083 (0.44), 2.124 (3.16), 2.138 (3.63), 2.155 (4.94), 2.279 (1.00), 3.693 (16.00), 4.255 (2.00), 6.860 (1.01), 6.880 (1.82), 6.899 (1.04), 7.997 (1.62), 8.029 (1.61), 8.522 (3.08), 10.228 (2.05).

Пример 87.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-N-(3-этилпентан-3-ил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаид.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (50.0 мг, 73% чистоты, 83.1 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ, смешали с НАТУ (37.9 мг, 99.7 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (36 мкл, 210 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 3-этилпентан-3-амин (11.5 мг, 99.7 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме и остаток дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 36 мг целевого соединения (80% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.97), 0.008 (0.75), 0.770 (6.80), 0.789 (16.00), 0.807 (7.33), 1.702 (1.95), 1.720 (5.99), 1.739 (5.74), 1.757 (1.74), 2.524 (0.69), 3.918 (0.49), 5.191 (1.51), 7.549 (1.11), 7.571 (1.93), 7.592 (1.09), 7.991 (2.75), 8.023 (2.69), 8.671 (4.76), 9.621 (2.85).

Пример 88.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(3-метилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаид.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (40.0 мг, 73% чистоты, 66.5 мкмоль) поместили в 0.93 мл ДМФ, смешали с НАТУ (30.3 мг, 79.8 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (29 мкл, 170 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 3-метилпентан-3-амингидрохлорид (11.0 мг, 79.8 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 29 мг целевого соединения (83% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.88$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.16), 0.817 (6.77), 0.835 (15.54), 0.854 (7.44),

1.282(16.00), 1.616(0.41), 1.634 (1.39), 1.652(1.86), 1.668 (2.36), 1.687(1.89), 1.705 (0.53), 1.773 (0.62), 1.791 (2.07), 1.809 (2.44), 1.826 (1.91), 1.844 (1.39), 3.908 (0.77), 5.190 (2.41), 7.550 (1.66), 7.572 (3.01), 7.593 (1.62), 7.990 (3.59), 8.022 (3.54), 8.673 (6.67), 9.737 (4.26).

Пример 89.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(2-метилбутан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (50.0 мг, 73% чистоты, 83.1 мкмоль) поместили в 1.2 мл ДМФ, смешали с НАТУ (37.9 мг, 99.7 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (36 мкл, 210 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилбутан-3-ами (12 мкл, 100 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме и остаток дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 34 мг целевого соединения (80% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 509$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.67), 0.851 (1.89), 0.869 (4.29), 0.888 (1.90), 1.343 (16.00), 1.706 (0.62), 1.724 (1.70), 1.743 (1.61), 1.761 (0.47), 3.909 (0.41), 5.186 (1.22), 7.551 (0.86), 7.573 (1.45), 7.593 (0.83), 7.982 (1.87), 8.014 (1.83), 8.676 (3.26), 9.818 (2.08).

Пример 90.

N-трет-Бутил-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (60.0 мг, 73% чистоты, 99.7 мкмоль) поместили в 1.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (45.5 мг, 120 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (43 мкл, 250 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавили 2-метилпропан-3-амин (8.75 мг, 120 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Затем фракции продукта сгустили в вакууме, остаток дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 26 мг целевого соединения (52% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.66$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 495$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.87), 1.245 (0.76), 1.260 (0.86), 1.275 (0.48), 1.390 (16.00), 5.185 (0.79), 7.551 (0.52), 7.573 (0.92), 7.594 (0.53), 7.970 (1.13), 8.002 (1.11), 8.682 (2.04), 9.872 (1.36).

Пример 91.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 80.0 мг (182 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 45.3 мг (255 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорид в присутствии 83.1 мг (219 мкмоль) НАТУ и 95 мкл (550 мкмоль) DIPEA в 730 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 88.9 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.87-5.10 (m, 2H), 3.83-4.11 (m, 3H), 3.48-3.69 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.87-3.09 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

Пример 92.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 150 мг (341 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 95.4 мг (478 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 156 мг (410 мкмоль) НАТУ и 180 мкл (1.00 ммоль) DIPEA в 1.4 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 149 мг

(75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.87$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.89-5.12 (m, 3H), 3.85-4.12 (m, 3H), 3.47-3.70 (m, 1H), 2.91-3.28 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

146 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 80% н-гептана, 20% этанола; температура: 25°C; поток: 40 мл/мин; УФ-индикация: 265 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 56.0 мг диастереоизомера 1 (99% de)  $R_t = 6.40$  мин и 55.8 мг диастереоизомера 2 (98% de)  $R_t = 8.57$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel OX-3, 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана, 20% этанола; УФ-индикация: 220 нм].

Диастереоизомер 1 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты) и получили 41.0 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 93.

Диастереоизомер 2 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты) и получили 42.0 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 94.

Пример 93.

7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.91-5.10 (m, 3H), 3.84-4.12 (m, 3H), 3.43-3.67 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.88-3.11 (m, 1H), 1.39 (d, 3H).

Пример 94.

7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.92-5.09 (m, 3H), 3.85-4.11 (m, 3H), 3.42-3.68 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 1.39 (d, 3H).

Пример 95.

7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 120 мг (273 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 74.0 мг (382 мкмоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 125 мг (328 мкмоль)  $\text{NATU}$  и 140 мкл (820 ммоль)  $\text{DIPEA}$  в 1.1 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 103 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.99 (br d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.79-5.20 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 3H), 3.77-4.10 (m, 3H), 3.43-3.74 (m, 1H), 2.85-3.26 (m, 2H), 1.52-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

100 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) с помощью препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 80% н-гептана, 20% этанола; температура: 25°C; поток: 40 мл/мин; УФ-индикация: 265 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 23.6 мг диастереоизомера 1 (99% de)  $R_t = 10.77$  мин и 13.5 мг (9% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 2 из Примера 97 (98% de)  $R_t = 12.40$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiraltek AD-3, 3 мкм; элюент: 80% изогексана, 20% этанола; УФ-индикация: 220 нм].

Диастереоизомер 1 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты) и получили 4.30 мг (3% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 96.

Пример 96.

7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.87$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.98 (br d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 4.91-5.07 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3H), 3.82-4.10 (m, 3H), 3.44-3.66 (m, 1H), 3.12-3.29 (m, 1H), 2.93-3.11 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 0.94 (t, 3H).

Пример 97.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.87$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.99 (br d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.13-4.23 (m, 3H), 3.79-4.10 (m, 3H), 3.45-3.69 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 1H), 2.86-3.11 (m, 1H), 1.53-1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 98.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (114 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 26.1 мг (159 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 51.9 мг (137 мкмоль) НАТУ и 59 мкл (340 мкмоль) DIPEA в 460 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 47.2 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.84-5.23 (m, 2H), 4.67-4.83 (m, 1H), 3.81-4.16 (m, 3H), 3.42-3.70 (m, 2H), 2.95-3.14 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 99.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (114 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 13.9 мг (159 мкмоль) (2R)-3-метилбутан-2-амин в присутствии 51.9 мг (137 мкмоль) НАТУ и 59 мкл (340 мкмоль) DIPEA в 460 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 21.6 мг (37% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.74$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 509$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.87 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.88-5.10 (m, 2H), 3.80-4.16 (m, 4H), 3.47-3.72 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.88-3.11 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.91 (d, 3H).

Пример 100.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (114 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 13.9 мг (159 мкмоль) (2S)-3-метилбутан-2-амин в присутствии 51.9 мг (137 мкмоль) НАТУ и 59 мкл (340 мкмоль) DIPEA в 460 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 52.0 мг (90% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.74$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 509$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.87 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.79-5.23 (m, 2H), 3.81-4.10 (m, 4H), 3.44-3.71 (m, 1H), 2.86-3.23 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.93 (br d, 3H), 0.91 (br d, 3H).

Пример 101.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (114 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 28.0 мг (159 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида в присутствии 51.9 мг (137 мкмоль) НАТУ и 59 мкл (340 мкмоль) DIPEA в 460 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 36.9 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.85$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 561$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.47 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.91-5.09 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.86-4.14 (m, 3H), 3.39-3.67 (m, 1H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.92-3.12 (m, 1H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

Пример 102.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[(2S)-1-метокси-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-

1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААV1 превратили 30.0 мг (68.3 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 11.2 мг (95.6 мкмоль) (2S)-1-метокси-3-метилбутан-2-амин в присутствии 31.2 мг (81.9 мкмоль) НАТУ и 36 мкл (200 мкмоль) DIPEA в 270 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 32.1 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.64$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 539$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.93 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.82-5.15 (m, 2H), 3.81-4.14 (m, 4H), 3.50-3.73 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 3H), 3.13-3.24 (m, 1H), 2.88-3.10 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 0.92 (d, 6H).

Пример 103.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-N-(2,4-диметилпентан-3-ил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААV1 превратили 30.0 мг (68.3 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 11.0 мг (95.6 мкмоль) 2,4-диметилпентан-3-амин в присутствии 31.2 мг (81.9 мкмоль) НАТУ и 36 мкл (200 мкмоль) DIPEA в 270 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 29.1 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.94$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.76 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.91-5.07 (m, 2H), 3.80-4.15 (m, 3H), 3.48-3.74 (m, 2H), 2.89-3.28 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 0.88 (dd, 12H).

Пример 104.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно ААV1 превратили 100 мг (228 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 32.2 мг (319 мкмоль) 2-метилпентан-3-амин в присутствии 104 мг (273 мкмоль) НАТУ и 120 мкл (680 мкмоль) DIPEA в 920 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 68.5 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.85$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.77 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.90-5.09 (m, 2H), 3.86-4.16 (m, 3H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.41-3.69 (m, 1H), 3.13-3.28 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.35-1.47 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 9H).

65.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана, 20% этанола; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-индикация: 220 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 26.1 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 1 из Примера 105 (99% de)  $R_t = 11.82$  мин и 32.0 мг (27% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 2 из Примера 106 (99% de)  $R_t = 15.94$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiraltek OX-3, 3 мкм; элюент: 80% н-гептана, 20% этанола; УФ-индикация: 220 нм].

Пример 105.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.77 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.91-5.07 (m, 2H), 3.85-4.15 (m, 3H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.43-3.64 (m, 1H), 3.11-3.28 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.36-1.47 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 9H).

Пример 106.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.77 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48-7.66 (m, 2H), 4.88-5.11 (m, 2H), 3.86-4.15 (m, 3H), 3.76-3.83 (m, 1H), 3.44-3.69 (m, 1H), 3.13-3.29 (m, 1H), 2.87-3.11 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.29-1.47 (m, 1H), 0.84-0.93 (m, 9H).

Пример 107.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-



трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 23.1 мг (130 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлоридом в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) НАТУ и 82 мкл (470 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 51.0 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.06$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.09 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.18-4.37 (m, 1H), 3.34-4.01 (m, 3H), 3.06-3.27 (m, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.72-1.98 (m, 2H), 1.48 (s, 6H).

Пример 108.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно ААV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 22.8 мг (130 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлоридом в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) НАТУ и 82 мкл (470 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 50.3 мг (78% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.07$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 545 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.48 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.97-5.04 (m, 1H), 4.21-4.43 (m, 2H), 3.34-4.03 (m, 3H), 3.01-3.29 (m, 1H), 1.74-1.98 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

Пример 109.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно ААV1 превратили 100 мг (236 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 50.3 мг (260 мкмоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлоридом (рацемат) в присутствии 108 мг (283 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (940 мкмоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 89.3 мг (67% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.00 (br d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 3H), 3.33-4.07 (m, 3H), 3.02-3.29 (m, 1H), 1.74-2.00 (m, 2H), 1.55-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

88.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel IE, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 85% н-гептана, 15% этанола + 0.2% DEA; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-индикация: 220 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 22.6 мг (17% теор. вых., 95% чистоты) диастереоизомера 1 из Примера 110 (99% de)  $R_t = 11.90$  мин и 24.7 мг (19% теор. вых., 95% чистоты) диастереоизомера 2 из Примера 111 (93% de)  $R_t = 13.32$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IE-3, 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 90% н-гептана, 10% этанола + 0.2% DEA; поток: 1.0 мл/мин; УФ-индикация: 220 нм].

Пример 110.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.00 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 3H), 3.36-4.04 (m, 2H), 2.96-3.29 (m, 1H), 1.74-2.00 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 111.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.00 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 3H), 3.33-4.01 (m, 3H), 3.05-3.29 (m, 1H), 1.73-1.99 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 112.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-

трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 100 мг (236 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 51.9 мг (260 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин гидрохлоридом (рацемат) в присутствии 108 мг (283 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (940 мкмоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 107 мг (80% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.10$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 569 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.47 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.19-4.37 (m, 1H), 3.34-4.06 (m, 3H), 3.01-3.28 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

105 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) разделили с помощью хиральной СФХ на диастереоизомеры (препаративная СФХ: колонки Chiralpak AD, 250×20 мм; элюент: 80% диоксида углерода, 20% изопропанола; температура: 40°C; поток: 60 мл/мин; УФ-индикация: 210 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 39.2 мг (29% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 1 из Примера 113 (99% de)  $R_t = 2.07$  мин и 32.8 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 2 из Примера 114 (99% de)  $R_t = 2.59$  мин.

[Аналитическая СФХ: колонки AD; элюент: 80% диоксида углерода, 20% изопропанола; поток: 3.0 мл/мин; УФ-индикация: 210 нм].

Пример 113.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.11$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 569 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.47 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.57 (br t, 2H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.21-4.37 (m, 1H), 3.36-4.05 (m, 3H), 3.01-3.27 (m, 1H), 1.72-1.98 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

Пример 114.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.11$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 569 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.47 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.96-5.07 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 3.34-3.98 (m, 3H), 3.00-3.26 (m, 1H), 1.70-2.01 (m, 2H), 1.39 (d, 3H).

Пример 115.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 21.3 мг (130 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлоридом в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) НАТУ и 82 мкл (470 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 46.8 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.05$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 533 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.34 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.19-4.39 (m, 1H), 3.33-4.04 (m, 3H), 3.02-3.28 (m, 1H), 1.72-1.97 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 116.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 100 мг (236 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 35.8 мг (260 мкмоль) 2-метилпентан-3-амин гидрохлоридом (рацемат) в присутствии 108 мг (283 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (940 мкмоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 90.1 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.10$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 507 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.78 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 4H), 3.01-3.30 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 3H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.36-1.47 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 9H).

99.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel AY-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана, 30% этанола + 0.2% DEA; температура: 60°C; поток: 15 мл/мин; УФ-индикация: 260 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 21.0 мг (17% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 1 из Примера 117 (97% de)  $R_t = 4.45$  мин и 23.0 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) диастереоизомера 2 из Примера 118 (76% de)  $R_t = 7.56$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250x4.6 мм; элюент: 70% изогексана, 30% этанола + 0.2% DEA; температура: 60°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-индикация: 260 нм].

Пример 117.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.10$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 507$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.78 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.36-4.10 (m, 4H), 2.99-3.27 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 1H), 0.84-0.92 (m, 9H).

Пример 118.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.11$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 507$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.78 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 3.33-4.08 (m, 3H), 3.07-3.29 (m, 1H), 1.75-1.96 (m, 3H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.36-1.47 (m, 1H), 0.83-0.92 (m, 9H).

Пример 119.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 11.3 мг (130 мкмоль) (2S)-3-метилбутан-2-амином в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) HATU и 62 мкл (350 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 45.2 мг (78% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 493$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.88 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.19-4.37 (m, 1H), 3.33-4.10 (m, 4H), 3.01-3.26 (m, 1H), 1.70-1.96 (m, 3H), 1.10 (d, 3H), 0.88-0.95 (m, 6H).

Пример 120.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 11.3 мг (130 мкмоль) (2R)-3-метилбутан-2-амином в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) HATU и 62 мкл (350 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 45.8 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 493$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.88 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.21-4.37 (m, 1H), 3.36-4.11 (m, 4H), 3.02-3.28 (m, 1H), 1.71-1.97 (m, 3H), 1.10 (d, 3H), 0.88-0.96 (m, 6H).

Пример 121.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-[(2R)-1-метокси-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 20.0 мг (130 мкмоль) (2R)-1-метокси-3-метилбутан-2-амин гидрохлоридом в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) HATU и 62 мкл (350 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 45.5 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.88$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 9.94 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.50-3.94 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.90-3.24 (m, 1H), 1.74-1.99 (m, 3H), 0.92 (d, 6H).

Пример 122.

N-(2,4-Диметилпентан-3-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (118 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 15.0 мг (130 мкмоль) 2,4-диметилпентан-3-амина в присутствии 53.9 мг (142 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (350 мкмоль) DIPEA в 750 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 50.7 мг (82% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.19$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 521 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.77 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 1H), 3.37-3.98 (m, 4H), 3.01-3.27 (m, 1H), 1.74-1.96 (m, 4H), 0.88 (dd, 12H).

Пример 123.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 100 мг (228 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 36.4 мг (250 мкмоль, 97% чистоты) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амина (рацемат) в присутствии 104 мг (273 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (910 мкмоль) DIPEA в 2.0 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 52.0 мг (41% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.94$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.53 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.58 (br t, 2H), 4.92-5.08 (m, 2H), 4.71-4.81 (m, 1H), 3.86-4.12 (m, 3H), 3.47-3.68 (m, 1H), 2.88-3.25 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).

Пример 124.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 50.0 мг (114 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 15.9 мг (125 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина в присутствии 51.9 мг (137 мкмоль) НАТУ и 59 мкл (340 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 45.0 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.87$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.55 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.89-5.10 (m, 2H), 3.79-4.14 (m, 3H), 3.44-3.67 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.87-3.12 (m, 1H), 1.63 (s, 6H).

Пример 125.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 20.0 мг (47.2 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 6.60 мг (52.0 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина в присутствии 21.6 мг (56.7 мкмоль) НАТУ и 25 мкл (140 мкмоль) DIPEA в 420 мкл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 18.0 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.10$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 533 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 1H), 3.37-4.07 (m, 3H), 2.98-3.26 (m, 1H), 1.74-2.00 (m, 2H), 1.63 (s, 6H).

Пример 126.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)

Согласно AAV1 превратили 65.0 мг (154 мкмоль) 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 24.6 мг (169 мкмоль, 97% чистоты) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амина (рацемат) в присутствии 70.1 мг (184 мкмоль) НАТУ и 80 мкл (460 мкмоль) DIPEA в 1.3 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 54.0 мг (64% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.16$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.54 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 4.97-5.04 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 3.33-4.10 (m, 3H), 2.97-3.27 (m, 1H), 2.20-2.28 (m,

1H), 1.71-2.00 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).

Пример 127.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 100 мг (246 мкмоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 54.0 мг (271 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 112 мг (295 мкмоль) НАТУ и 170 мкл (980 мкмоль) DIPEA в 2.2 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 100 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 552 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.93-5.09 (m, 2H), 4.20-4.39 (m, 1H), 3.35-4.06 (m, 3H), 3.01-3.28 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 2H), 1.39 (br d, 3H).

98.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IE, 5 мкм, 250x20 мм; элюент: 70% н-гептана, 30% этанола + 0.2% DEA; температура: 35°C; поток: 15 мл/мин; УФ-индикация: 265 нм).

Получили (по мере элюирования от колонки) 46.0 мг диастереоизомера 1 (99% de)  $R_t = 8.64$  мин и 47.0 мг диастереоизомера 2 (99% de)  $R_t = 12.08$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IE, 5 мкм, 250x4.6 мм; элюент: 70% н-гептана, 30% этанола + 0.2% DEA; температура: 35°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-индикация: 265 нм].

Диастереоизомер 1 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты) и получили 40.0 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 128.

Диастереоизомер 2 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты) и получили 42.0 мг (31% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 129.

Пример 128.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 552 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.60-8.63 (m, 1H), 8.31-8.37 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.95-5.08 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.36-4.04 (m, 3H), 2.95-3.27 (m, 1H), 1.73-1.96 (m, 2H), 1.39 (br d, 3H).

Пример 129.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 552 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.46 (br d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.38 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.93-5.10 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 1H), 3.36-4.07 (m, 3H), 2.96-3.29 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 2H), 1.39 (br d, 3H).

Пример 130.

N-(2,6-Дихлорфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV3 превратили 255 мг (494 мкмоль) 7-хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 75.8 мг (543 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 300 мкл (1.70 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 5 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили небольшим количеством ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 216 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.82$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 583 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.947 (0.79), 1.257 (3.15), 2.328 (0.67), 2.366 (0.53), 2.671 (0.73), 2.710 (0.55), 2.731 (4.61), 2.890 (5.57), 3.054 (1.06), 3.705 (0.95), 3.912 (1.83), 4.029 (1.36), 5.216 (3.69), 7.360 (2.39), 7.380 (4.91), 7.400 (3.33), 7.562 (3.25), 7.581 (16.00), 7.601 (11.10), 7.952 (0.78), 8.062 (4.69), 8.093 (4.59), 8.929 (8.31), 11.845 (8.05).

Пример 131.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно AAV1 превратили 100 мг (228 мкмоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 52.5 мг

(250 мкмоль) 1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамина (рацемат) в присутствии 104 мг (273 мкмоль) НАТУ и 120 мкл (680 ммоль) DIPEA в 1.4 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 104 мг (71% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 631 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.55), -0.008 (5.54), 0.146 (0.64), 2.074 (0.71), 2.329 (1.11), 2.367 (0.95), 2.671 (1.20), 2.711 (0.93), 3.064 (1.11), 3.696 (1.09), 3.897 (2.04), 4.021 (1.60), 5.203 (4.37), 6.404 (0.75), 6.423 (2.53), 6.445 (3.43), 6.465 (2.39), 7.484 (1.62), 7.499 (4.37), 7.503 (4.83), 7.517 (4.54), 7.522 (4.79), 7.533 (3.68), 7.551 (7.45), 7.566 (7.05), 7.589 (4.65), 7.607 (12.96), 7.627 (7.80), 8.050 (8.75), 8.082 (8.62), 8.861 (16.00), 11.447 (5.70), 11.470 (5.39).

Пример 132.

N-(2,6-Дихлорбензил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

Согласно AAV1 превратили 100 мг (228 мкмоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 44.1 мг (250 мкмоль) 11-(2,6-дихлорфенил)метанамина в присутствии 104 мг (273 мкмоль) НАТУ и 120 мкл (680 ммоль) DIPEA в 1.4 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 121 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.00$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 597 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (5.53), 0.008 (3.79), 0.146 (0.53), 2.367 (0.81), 2.519 (3.30), 2.524 (2.91), 2.711 (0.74), 3.046 (0.63), 3.671 (0.60), 3.903 (1.44), 4.809 (10.37), 4.823 (10.16), 5.181 (4.47), 7.379 (3.42), 7.398 (5.05), 7.401 (5.23), 7.420 (5.84), 7.525 (16.00), 7.545 (12.28), 7.569 (5.33), 7.591 (3.09), 7.953 (7.16), 7.985 (6.98), 8.782 (12.02), 10.219 (2.47), 10.232 (4.91), 10.245 (2.14).

Пример 133.

6-Хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид.

К раствору 158 мг (446 мкмоль) 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорида в 1.0 мл ДМФ добавили раствор 79.4 мг (490 мкмоль) 2,6-дихлоранилина в 1.0 мл ДМФ и затем добавили 19.6 мг (490 мкмоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле). Перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию завершили добавлением воды, ацетонитрила и муравьиной кислоты и исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 36.0 мг (16% теор. вых., 93% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.24$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 480 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 3H), 7.32 - 7.44 (m, 2H).

Пример 134.

6-хлор-N-[1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)

Согласно AAV1 превратили 150 мг (446 мкмоль) 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 140 мг (668 мкмоль) 1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамина (рацемат) в присутствии 203 мг (535 мкмоль) НАТУ и 230 мкл (1.30 ммоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 197 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.37$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 528 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 11.03 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.74-7.91 (m, 1H), 7.48-7.67 (m, 5H), 7.31-7.41 (m, 1H), 6.43-6.53 (m, 1H).

Пример 135.

6-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат).

Согласно AAV1 превратили 150 мг (446 мкмоль) 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 120 мг (668 мкмоль) 1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 203 мг (535 мкмоль) НАТУ и 310 мкл (1.30 ммоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 159 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 462 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 9.69 (d, 1H), 8.86-8.89 (m, 2H), 8.73 (d, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 1.27 (d, 3H).

Пример 136.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров).

Согласно ААV1 превратили 200 мг (83% чистоты, 364 мкмоль) 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 58.3 мг (97%, 401 мкмоль) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амин в присутствии 166 мг (437 мкмоль) НАТУ и 190 мкл (1.10 ммоль) DIPEA в 3.2 мл ДМФ Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 210 мг (100% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.95$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 579$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.42), 0.008 (3.45), 0.146 (0.45), 0.953 (9.63), 0.962 (10.81), 0.969 (10.83), 0.979 (9.65), 1.019 (9.50), 1.025 (9.91), 1.036 (10.14), 1.042 (9.33), 2.224 (1.64), 2.234 (1.74), 2.241 (2.15), 2.251 (2.15), 2.267 (1.51), 2.285 (0.59), 2.328 (0.63), 2.367 (0.54), 2.524 (2.19), 2.670 (0.65), 2.711 (0.54), 2.732 (2.24), 2.891 (2.92), 3.015 (0.96), 3.225 (0.99), 3.687 (1.01), 3.893 (1.99), 4.013 (1.51), 4.747 (1.32), 4.769 (1.91), 4.789 (1.28), 5.201 (5.09), 5.754 (5.44), 7.688 (0.85), 7.695 (1.33), 7.710 (1.74), 7.719 (2.68), 7.728 (2.97), 7.734 (3.17), 7.742 (3.82), 7.751 (3.28), 7.765 (2.51), 8.041 (7.79), 8.073 (7.68), 8.802 (16.00), 10.536 (3.12), 10.545 (3.29), 10.561 (3.10), 10.569 (3.09).

Пример 137.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

52.0 мг 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 1: 19.5 мг (>99% ee).

$R_t = 1.30$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel OX-3; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

Диастереоизомер 1 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0,1% муравьиной кислоты) очистили и 14.0 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.79), -0.008 (7.62), 0.008 (5.42), 0.146 (0.71), 0.953 (15.75), 0.970 (16.00), 1.017 (13.54), 1.034 (13.74), 2.203 (0.62), 2.221 (1.58), 2.230 (1.66), 2.237 (2.09), 2.247 (2.12), 2.254 (1.55), 2.264 (1.47), 2.328 (1.13), 2.366 (1.21), 2.523 (4.06), 2.670 (1.19), 2.710 (1.24), 3.036 (0.62), 3.406 (0.90), 3.583 (0.68), 3.803 (0.45), 3.821 (0.45), 4.034 (2.34), 4.738 (1.24), 4.747 (1.35), 4.761 (1.83), 4.770 (1.89), 4.783 (1.30), 4.793 (1.19), 5.004 (2.00), 7.556 (3.89), 7.577 (7.37), 7.600 (3.87), 8.025 (7.37), 8.057 (7.37), 8.845 (13.43), 10.514 (4.94), 10.540 (4.77).

Пример 138.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

52.0 мг 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) посредством препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 2: 21.5 мг (90.4% ee).

$R_t = 1.77$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel OX-3; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

Диастереоизомер 2 дополнительно очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0,1% муравьиной кислоты) очистили и 15.0 мг (100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 563$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.48), -0.008 (4.54), 0.008 (3.45), 0.146 (0.46), 0.930 (3.74), 0.949 (12.03), 0.953 (15.89), 0.970 (16.00), 1.017 (13.01), 1.034 (13.22), 2.204 (0.59), 2.221 (1.53), 2.231 (1.58), 2.238 (2.01), 2.248 (2.01), 2.255 (1.48), 2.264 (1.41), 2.281 (0.53), 2.328 (0.69), 2.367 (0.75), 2.451 (0.77), 2.468 (2.26), 2.524 (2.47), 2.671 (0.75), 2.711 (0.78), 3.023 (0.62), 3.594 (0.64), 3.951 (0.80), 4.039 (2.22), 4.738 (1.17), 4.747 (1.32), 4.761 (1.74), 4.771 (1.76), 4.784 (1.25), 4.793 (1.16), 5.006 (1.69), 7.556 (3.68), 7.578 (6.92), 7.600 (3.70), 8.026 (7.19), 8.057 (7.07), 8.266 (0.77), 8.846 (12.46), 10.515 (4.82), 10.540 (4.65).

Пример 139.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

54.0 мг 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) с помощью препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 270 нм).

Диастереоизомер 1: 21.5 мг (>99% ee).

$R_t = 2.20$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel IE-3; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.13$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (3.86), 0.008 (3.14), 0.955 (15.68), 0.971 (16.00), 1.018 (13.42), 1.036 (13.72), 1.234 (0.52), 1.814 (0.98), 2.205 (0.64), 2.222 (1.58), 2.231 (1.64), 2.239 (2.10), 2.248 (2.10), 2.255 (1.60), 2.265 (1.50), 2.282 (0.54), 2.328 (0.88), 2.366 (0.72), 2.524 (2.80), 2.670 (0.94), 2.710 (0.76), 3.841 (0.46), 4.299 (1.22), 4.739 (1.24), 4.748 (1.36), 4.762 (1.78), 4.771 (1.82), 4.785 (1.30), 4.794 (1.20), 5.015 (1.18), 7.549 (2.90), 7.570 (5.35), 7.591 (3.08), 8.024 (7.85), 8.056 (7.69), 8.843 (13.18), 10.526 (4.95), 10.551 (4.79).

Пример 140.

6-Фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

54.0 мг 6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) с помощью препаративной ВЭЖХ разделили на диастереоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 270 нм).

Диастереоизомер 2: 19.5 мг (96.8% ee).

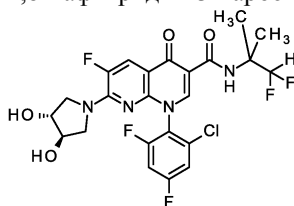
$R_t = 3.41$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel IE-3; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% изопропанола; детекция: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.57), 0.858 (0.51), 0.954 (15.74), 0.971 (16.00), 1.018 (13.62), 1.035 (13.86), 1.233 (0.75), 1.827 (1.03), 2.204 (0.66), 2.222 (1.61), 2.232 (1.70), 2.239 (2.10), 2.248 (2.14), 2.255 (1.59), 2.265 (1.52), 2.282 (0.58), 2.329 (0.88), 2.367 (0.58), 2.670 (0.86), 2.711 (0.56), 3.814 (0.49), 4.294 (1.27), 4.739 (1.29), 4.748 (1.37), 4.763 (1.82), 4.771 (1.85), 4.786 (1.26), 4.794 (1.24), 5.008 (2.70), 7.549 (4.18), 7.571 (7.89), 7.593 (4.22), 8.025 (7.63), 8.057 (7.57), 8.843 (13.71), 10.527 (4.93), 10.552 (4.78).

Пример 141.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



Согласно AAV1 превратили 100 мг (83% чистоты, 182 мкмоль) 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 30.1 мг (97% чистоты, 200 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 83.1 мг (219 мкмоль) НАТУ и 130 мкл (730 мкмоль) DIPEA в 1.6 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 97.0 мг (97% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.80$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 6.25-6.58 (m, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.79-4.06 (m, 3H), 3.56-3.78 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.93-3.11 (m, 1H), 1.43 (s, 6H).

Пример 142.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

97.0 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола+ 0.2% DEA; поток 15 мл/мин; температура: 35°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 1: 34.4 мг (>99% ee).

$R_t = 9.05$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола+ 0.2% DEA; индикация: 235 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 6.22-6.58 (m, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.79-4.08 (m, 3H), 3.59-3.78 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 2.89-3.10 (m, 1H), 1.44 (s, 6H).

Пример 143.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

97.0 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола+ 0.2% DEA; поток 15 мл/мин; температура: 35°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 2: 5.50 мг (>99% ee).

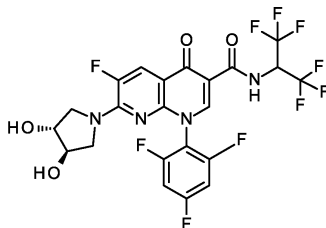
$R_t = 13.64$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола + 0.2% DEA; индикация: 235 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.76$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 6.25-6.58 (m, 1H), 5.14-5.24 (m, 2H), 3.78-4.08 (m, 3H), 3.57-3.77 (m, 1H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 1.43 (s, 6H).

Пример 144.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



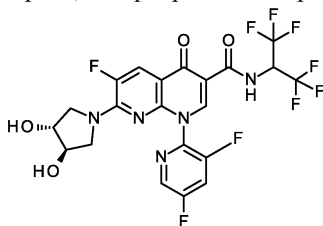
Согласно AAV3 превратили 80.0 мг (153 мкмоль) 7-хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 23.5 мг (169 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 93 мкл (540 мкмоль) DIPEA в 1.5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 88.0 мг (98% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.91$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 589$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.63), -0.008 (5.64), 0.008 (4.87), 0.146 (0.63), 2.073 (0.88), 2.328 (0.91), 2.367 (0.67), 2.670 (0.95), 2.711 (0.67), 3.081 (1.16), 3.708 (1.16), 3.903 (2.10), 4.025 (1.68), 5.208 (3.85), 6.280 (0.49), 6.297 (1.23), 6.316 (1.75), 6.340 (1.86), 6.358 (1.23), 7.569 (3.78), 7.590 (6.79), 7.611 (3.78), 8.033 (8.96), 8.065 (8.79), 8.969 (16.00), 11.296 (5.95), 11.321 (5.67).

Пример 145.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



Согласно AAV3 превратили 249 мг (493 мкмоль) 7-хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 75.8 мг (543 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 300 мкл (1.70 ммоль) DIPEA в 5 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 197 мг (70% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соедине-

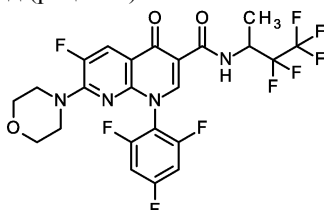
ния.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.79$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 572$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.81), 0.146 (0.81), 0.950 (1.31), 0.966 (1.16), 2.327 (1.26), 2.367 (1.26), 2.670 (1.46), 2.710 (1.26), 3.060 (0.86), 3.717 (0.96), 3.905 (2.68), 4.017 (1.92), 5.118 (0.91), 5.207 (3.43), 6.309 (1.56), 6.328 (2.32), 6.351 (2.37), 6.369 (1.56), 8.034 (6.06), 8.066 (6.21), 8.340 (2.37), 8.346 (2.78), 8.367 (4.74), 8.384 (2.47), 8.390 (2.68), 8.633 (8.98), 8.933 (16.00), 11.291 (7.32), 11.317 (7.07).

Пример 146.

6-Фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



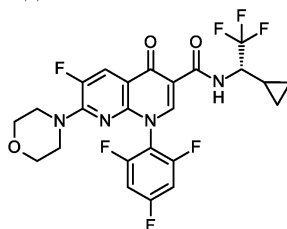
Согласно AAV1 превратили 100 мг (236 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 51.9 мг (260 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин гидрохлоридом (рацемат) в присутствии 108 мг (283 мкмоль)  $\text{NATU}$  и 120 мкл (710 мкмоль)  $\text{DIPEA}$  в 2.3 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (коллонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 86.0 мг (64% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 569$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.35), -0.008 (14.16), 0.008 (14.02), 0.146 (1.44), 1.389 (12.85), 1.407 (12.72), 1.988 (0.85), 2.327 (2.07), 2.366 (1.84), 2.523 (7.64), 2.670 (2.20), 2.710 (1.84), 3.506 (8.45), 3.517 (14.92), 3.529 (14.38), 3.596 (15.28), 3.608 (16.00), 3.619 (9.17), 3.741 (0.58), 4.038 (0.40), 5.015 (1.39), 5.034 (1.35), 7.550 (5.12), 7.572 (9.75), 7.594 (5.12), 8.103 (8.94), 8.137 (8.76), 8.711 (0.49), 8.907 (15.60), 10.344 (5.26), 10.368 (5.17).

Пример 147.

N-[(1S)-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



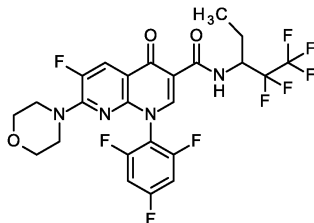
Согласно AAV1 превратили 80.0 мг (189 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту с 36.5 мг (208 мкмоль) (1S)-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 86.2 мг (227 мкмоль)  $\text{NATU}$  и 99 мкл (570 мкмоль)  $\text{DIPEA}$  в 1.8 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (коллонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 91.9 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 545$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (8.06), 0.008 (4.92), 0.146 (0.68), 0.320 (1.83), 0.330 (2.93), 0.343 (2.81), 0.354 (2.06), 0.366 (1.15), 0.508 (0.77), 0.521 (1.90), 0.532 (2.93), 0.545 (2.88), 0.551 (3.23), 0.570 (3.35), 0.579 (2.48), 0.590 (2.25), 0.600 (1.83), 0.614 (1.12), 0.630 (1.52), 0.640 (1.50), 0.650 (3.00), 0.660 (2.32), 0.667 (2.08), 0.672 (2.01), 0.686 (1.10), 0.694 (0.68), 1.172 (0.59), 1.185 (1.19), 1.193 (1.64), 1.205 (2.76), 1.214 (2.11), 1.225 (2.69), 1.237 (1.52), 1.246 (1.01), 1.258 (0.45), 2.073 (1.10), 2.328 (0.82), 2.367 (0.94), 2.524 (3.40), 2.670 (0.91), 2.710 (1.01), 3.509 (8.88), 3.520 (15.46), 3.532 (14.62), 3.549 (1.52), 3.600 (15.77), 3.612 (16.00), 3.622 (9.04), 4.353 (1.50), 4.374 (2.60), 4.396 (2.48), 4.415 (1.36), 7.550 (5.06), 7.573 (9.77), 7.595 (5.15), 7.603 (1.62), 8.112 (8.78), 8.146 (8.62), 8.896 (14.52), 10.361 (5.67), 10.384 (5.51).

## Пример 148.

6-Фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



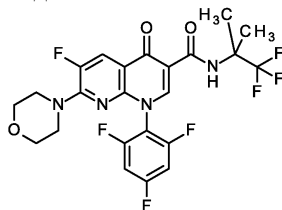
Согласно AAV1 превратили 100 мг (236 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 55.5 мг (260 мкмоль) 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амин гидрохлоридом (рацемат) в присутствии 108 мг (283 мкмоль) НАТУ и 120 мкл (710 мкмоль) DIPEA в 2.3 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 108 мг (78% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.42$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 583 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.17), -0.008 (10.68), 0.008 (8.97), 0.146 (1.22), 0.943 (7.08), 0.962 (16.00), 0.980 (7.66), 1.157 (0.90), 1.175 (1.80), 1.193 (0.95), 1.234 (0.41), 1.624 (0.86), 1.642 (1.22), 1.650 (1.13), 1.659 (1.44), 1.669 (1.31), 1.677 (1.26), 1.685 (1.44), 1.703 (0.99), 1.907 (1.44), 1.988 (3.20), 2.328 (1.35), 2.366 (1.89), 2.523 (5.00), 2.670 (1.58), 2.710 (1.94), 3.508 (6.76), 3.519 (12.21), 3.531 (11.85), 3.547 (1.58), 3.597 (12.57), 3.610 (12.94), 3.620 (7.35), 4.021 (0.81), 4.038 (0.72), 4.831 (0.86), 4.857 (1.08), 4.883 (1.08), 4.907 (0.86), 7.551 (4.01), 7.573 (7.80), 7.595 (4.10), 8.113 (6.94), 8.147 (6.85), 8.914 (11.67), 10.266 (4.42), 10.291 (4.28).

## Пример 149.

6-Фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



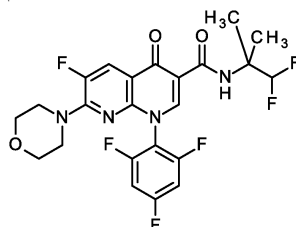
Согласно AAV1 превратили 80.0 мг (189 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 34.0 мг (208 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 86.2 мг (227 мкмоль) НАТУ и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.8 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 87.6 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.34$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 533 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.83), 0.008 (2.66), 1.636 (16.00), 2.073 (1.35), 2.670 (0.47), 2.710 (0.42), 3.504 (2.00), 3.514 (3.57), 3.526 (3.45), 3.596 (3.60), 3.609 (3.83), 3.619 (2.21), 7.552 (1.12), 7.574 (2.09), 7.596 (1.15), 8.115 (1.92), 8.149 (1.92), 8.840 (3.18), 10.452 (2.69).

## Пример 150.

N-(1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил)-6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



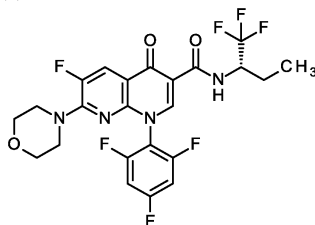
Согласно AAV1 превратили 80.0 мг (189 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 30.3 мг (208 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 86.2 мг (227 мкмоль) НАТУ и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.8 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 128 мг (кол., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.17$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 515 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.62), 1.439 (16.00), 2.073 (1.40), 2.328 (0.43), 2.670 (0.45), 3.500 (2.43), 3.510 (4.30), 3.522 (4.05), 3.595 (4.20), 3.607 (4.50), 3.618 (2.59), 6.277 (0.88), 6.419 (1.63), 6.562 (0.74), 7.550 (1.32), 7.572 (2.49), 7.594 (1.34), 8.095 (2.20), 8.129 (2.19), 8.817 (3.74), 10.135 (2.90).

Пример 151.

6-Фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



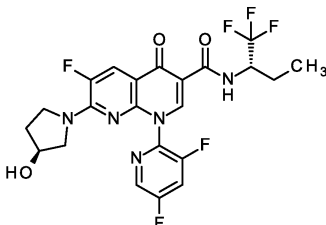
Согласно AAV1 превратили 80.0 мг (189 мкмоль) 6-фтор-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту с 34.0 мг (208 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 86.2 мг (227 мкмоль) НАТУ и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.8 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 83.0 мг (82% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.20$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 533 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.951 (7.27), 0.969 (16.00), 0.988 (7.90), 1.611 (1.05), 1.629 (1.46), 1.635 (1.29), 1.646 (1.77), 1.654 (1.58), 1.664 (1.52), 1.671 (1.69), 1.689 (1.27), 1.835 (0.42), 1.854 (1.32), 1.864 (1.52), 1.872 (1.57), 1.882 (1.75), 1.889 (1.54), 1.899 (1.38), 1.907 (1.15), 1.917 (0.96), 2.074 (0.67), 3.510 (8.13), 3.520 (14.34), 3.532 (13.50), 3.549 (1.33), 3.600 (14.03), 3.612 (14.78), 3.622 (8.39), 4.742 (1.52), 4.762 (1.43), 7.554 (4.14), 7.576 (8.01), 7.598 (4.19), 8.107 (6.29), 8.141 (6.26), 8.906 (11.53), 10.220 (4.83), 10.244 (4.71).

Пример 152.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



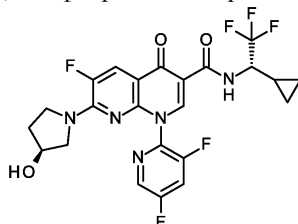
Согласно AAV1 превратили 45.0 мг (111 мкмоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 19.9 мг (122 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 50.5 мг (133 мкмоль) НАТУ и 77 мкл (440 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 42.0 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.95$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 516 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.48), -0.008 (16.00), 0.008 (9.38), 0.146 (1.14), 0.959 (6.81), 0.975 (6.86), 0.992 (2.91), 1.637 (1.30), 1.883 (2.23), 2.328 (1.72), 2.523 (6.83), 2.670 (1.32), 3.342 (1.11), 4.303 (1.46), 4.741 (1.40), 4.995 (2.89), 5.004 (2.91), 7.988 (5.03), 8.020 (5.01), 8.315 (1.59), 8.321 (1.72), 8.342 (2.65), 8.365 (1.51), 8.617 (5.62), 8.837 (15.23), 10.328 (3.10), 10.353 (2.89).

Пример 153.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



Согласно AAV1 превратили 45.0 мг (111 мкмоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-

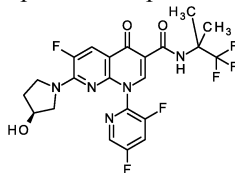
гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 21.4 мг (122 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 50.5 мг (133 мкмоль) НАТУ и 77 мкл (440 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 45.0 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.97$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 528 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.00), 0.008 (9.61), 0.147 (1.11), 0.339 (2.15), 0.537 (2.19), 1.200 (2.37), 1.220 (2.40), 1.894 (1.33), 2.073 (6.17), 2.328 (2.12), 2.523 (6.89), 2.670 (2.26), 2.710 (1.15), 4.295 (1.69), 4.394 (2.30), 4.412 (2.37), 4.994 (3.62), 7.994 (6.31), 8.026 (6.39), 8.318 (2.08), 8.339 (3.55), 8.356 (1.79), 8.611 (6.67), 8.828 (16.00), 10.464 (2.69), 10.481 (2.76).

Пример 154.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



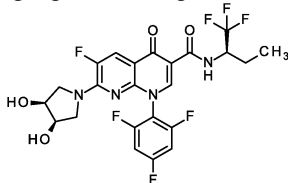
Согласно AAV1 превратили 45.0 мг (111 мкмоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-7-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 15.5 мг (122 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин в присутствии 50.5 мг (133 мкмоль) НАТУ и 58 мкл (330 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл ДМФ. Исходный продукт очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 42.0 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.94$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 516 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 4.99 (br d, 1H), 4.20-4.38 (m, 1H), 3.35-4.05 (m, 1H), 3.00-3.28 (m, 1H), 1.72-1.97 (m, 2H), 1.63 (s, 6H).

Пример 155.

7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



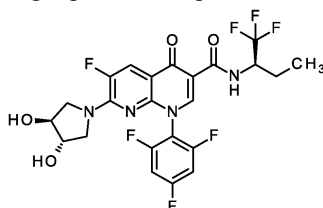
Согласно AAV1 превратили 30.0 мг (68.3 мкмоль) 7-[(3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 13.4 мг (81.9 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 31.2 мг (81.9 мкмоль) НАТУ и 42 мкл (240 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл ДМФ. Исходный продукт смешали с водной 1N соляной кислотой и ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 29.5 мг (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.76), 0.008 (1.54), 0.949 (7.24), 0.967 (16.00), 0.985 (7.83), 1.603 (1.05), 1.621 (1.44), 1.628 (1.26), 1.638 (1.72), 1.646 (1.56), 1.656 (1.48), 1.663 (1.68), 1.681 (1.24), 1.831 (0.43), 1.850 (1.28), 1.859 (1.50), 1.868 (1.50), 1.878 (1.72), 1.884 (1.52), 1.894 (1.32), 1.903 (1.14), 1.913 (0.97), 2.328 (0.55), 2.367 (0.41), 2.524 (1.78), 2.671 (0.57), 2.711 (0.41), 3.027 (0.59), 3.212 (0.67), 3.589 (0.59), 4.036 (2.41), 4.733 (1.44), 4.753 (1.34), 5.003 (2.13), 7.555 (3.93), 7.577 (7.42), 7.599 (3.91), 7.988 (7.40), 8.019 (7.36), 8.838 (12.76), 10.322 (5.21), 10.346 (4.97).

Пример 156.

7-[(3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



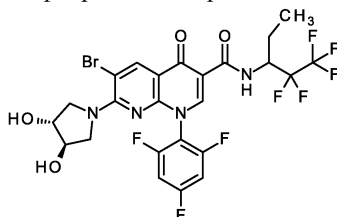
Согласно ААV1 превратили 30.0 мг (68.3 мкмоль) 7-[(3S,4S)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты с 13.4 мг (81.9 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 31.2 мг (81.9 мкмоль) НАТУ и 42 мкл (240 мкмоль) DIPEA в 690 мкл ДМФ. Исходный продукт смешали с водной 1н. соляной кислотой и ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 30.6 мг (81% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.47), 0.146 (0.47), 0.951 (7.20), 0.969 (16.00), 0.987 (7.86), 1.604 (1.09), 1.622 (1.40), 1.639 (1.71), 1.647 (1.56), 1.664 (1.67), 1.683 (1.25), 1.851 (1.21), 1.860 (1.56), 1.868 (1.48), 1.879 (1.67), 1.896 (1.36), 1.913 (0.93), 2.328 (1.48), 2.366 (1.21), 2.523 (4.71), 2.669 (1.44), 2.710 (1.13), 3.070 (0.86), 3.698 (0.86), 3.906 (1.75), 4.735 (1.52), 5.203 (3.70), 7.559 (3.04), 7.579 (5.37), 7.599 (2.92), 7.999 (8.02), 8.031 (7.82), 8.840 (14.75), 10.329 (5.14), 10.353 (4.87).

Пример 157.

6-Бром-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



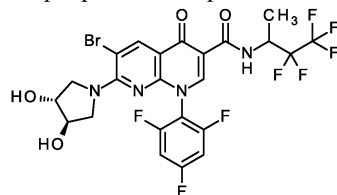
К раствору 242 мг (417 мкмоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид в 5.0 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 160 мг (896 мкмоль) 1-бромпирролидин-2,5-диона (NBS) и 10.0 мг (60.9 мкмоль) 2,2'-(E)-диазене-1,2-диил-бис-(2-метилпропаненитрил) (AIBN). Перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь охладили, сконцентрировали (в вакууме) до половины объема и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 103 мг (37% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 659 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.81), -0.008 (6.76), 0.008 (6.78), 0.146 (0.81), 0.943 (7.54), 0.961 (16.00), 0.979 (8.14), 1.620 (1.01), 1.656 (1.75), 1.664 (1.68), 1.682 (1.66), 1.699 (1.15), 1.920 (1.87), 2.111 (0.55), 2.328 (1.01), 2.367 (0.85), 2.524 (3.23), 2.671 (1.01), 2.711 (0.76), 3.733 (1.22), 3.929 (8.99), 4.826 (1.18), 4.851 (1.54), 4.877 (1.54), 4.901 (1.13), 5.188 (2.81), 7.567 (3.67), 7.588 (6.46), 7.608 (3.46), 8.473 (13.99), 8.881 (15.40), 10.242 (5.19), 10.266 (5.10).

Пример 158.

6-Бром-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



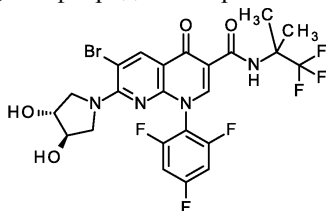
К раствору 239 мг (422 мкмоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид в 7.1 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 161 мг (907 мкмоль) 1-бромпирролидин-2,5-диона (NBS) и 10.0 мг (60.9 мкмоль) AIBN. Перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь охладили, сконцентрировали (в вакууме) до половины объема и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 175 мг (64% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 645 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.75), 0.146 (0.50), 1.386 (15.73), 1.404 (16.00), 2.074 (4.75), 2.329 (0.69), 2.367 (0.52), 2.671 (0.69), 2.711 (0.53), 3.421 (1.36), 3.734 (1.34), 3.930 (9.47), 4.966 (0.78), 4.986 (1.47), 5.008 (1.78), 5.028 (1.79), 5.052 (1.47), 5.073 (0.82), 5.185 (9.07), 7.565 (3.88), 7.586 (6.91), 7.607 (3.78), 8.453 (1.24), 8.462 (11.09), 8.466 (10.96), 8.876 (15.27), 9.513 (0.44), 9.518 (0.44), 10.318 (5.44), 10.342 (5.29).

Пример 159.

6-Бром-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



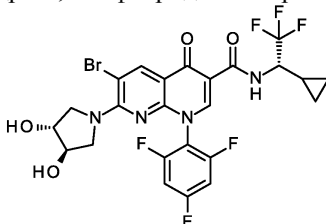
К раствору 272 мг (513 мкмоль) 7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид в 8.0 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 196 мг (1.10 ммоль) 1-бромпирролидин-2,5-диона (NBS) и 10.0 мг (60.9 мкмоль) AIBN. Перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь охладили, сконцентрировали (в вакууме) до половины объема и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 128 мг (41% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.95$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 609$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.95), 0.008 (2.81), 1.632 (16.00), 2.523 (1.40), 3.928 (1.71), 5.176 (2.24), 5.184 (2.24), 7.567 (0.69), 7.587 (1.17), 7.607 (0.66), 8.463 (0.44), 8.473 (4.19), 8.807 (3.19), 10.425 (2.53).

Пример 160.

6-Бром-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



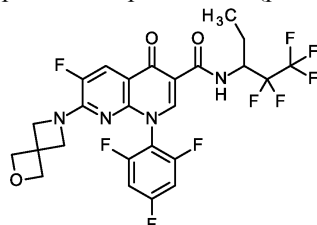
К раствору 100 мг (184 мкмоль) N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид в 6.7 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 39 мг (219 мкмоль) 1-бромпирролидин-2,5-диона (NBS) и 3.00 мг (18.4 мкмоль) AIBN. Перемешивали в течение 4 ч при 60°C, затем добавили еще 15 мг (84.3 мкмоль) NBS и размешивали раствор в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охладили, сконцентрировали (в вакууме) до половины объема и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 90.0 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.02$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 621$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.342 (4.23), 0.556 (5.62), 0.660 (4.02), 1.219 (3.63), 3.424 (2.52), 3.736 (2.56), 3.933 (12.28), 4.382 (3.45), 5.188 (16.00), 7.587 (8.46), 8.473 (9.13), 8.863 (9.13), 10.338 (4.81), 10.361 (5.05).

Пример 161.

6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат, 282 мг, 531 мкмоль) поместили в 3.6 мл ДМФ, смешали с этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:1) (141 мг, 743 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (560 мкл, 3.2 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Еще раз добавили этандикислоту-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (1:1) (30.1 мг, 159 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (93 мкл, 530 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок, и затем очистили через силикагель (растворитель:

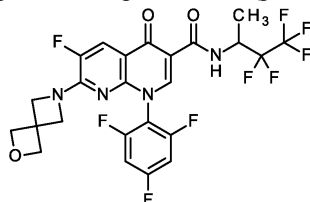
циклогексан/этилацетат = 2/1). Получили 199 мг целевого соединения (62% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.35$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 595$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.56), 0.146 (0.63), 0.935 (3.05), 0.953 (6.63), 0.971 (3.23), 1.235 (0.77), 1.630 (0.56), 1.647 (0.70), 1.656 (0.65), 1.673 (0.63), 1.692 (0.45), 1.915 (0.59), 2.085 (0.97), 2.327 (0.90), 2.366 (1.04), 2.670 (0.99), 2.710 (1.06), 4.209 (0.47), 4.656 (16.00), 4.843 (0.56), 4.870 (0.50), 7.542 (1.67), 7.565 (3.27), 7.587 (1.69), 7.991 (2.57), 8.020 (2.57), 8.844 (4.63), 10.339 (1.90), 10.364 (1.85).

Пример 162.

6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



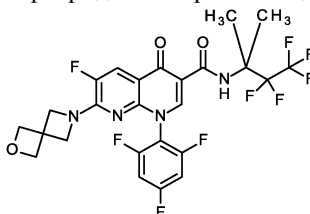
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат, 250 мг, 482 мкмоль) поместили в 3.3 мл ДМФ, смешали с этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:1) (128 мг, 675 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламиноом 500 мкл, 2.9 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Еще раз добавили этандикислоту-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (1:1) (27.4 мг, 145 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл, 480 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой и отфильтровали твердое вещество, выпавшее в осадок. Твердое вещество очистили с помощью колонки на силикагеле (растворитель: циклогексан/этилацетат = 2/1). Получили 165 мг целевого соединения (58% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.26$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 581$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (2.00), 1.379 (4.40), 1.397 (4.88), 2.524 (1.24), 2.670 (0.42), 4.654 (16.00), 5.001 (0.45), 5.022 (0.45), 7.541 (1.69), 7.563 (3.22), 7.586 (1.72), 7.982 (2.85), 8.011 (2.85), 8.838 (4.94), 10.417 (1.91), 10.441 (1.84).

Пример 163.

6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



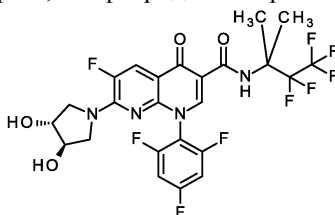
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (300 мг, 564 мкмоль) поместили в 5.4 мл ДМФ, смешали с этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (97.6 мг, 338 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламиноом (490 мкл, 2.8 ммоль) и затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор вылили на воду, причем образовался мелкий осадок. Затем водную суспензию подкислили 1н. соляной кислотой. Остаток хорошо промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 340 мг целевого соединения (94% теор. вых., чистота 93%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.32$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 595$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.38), 0.008 (2.11), 1.674 (15.31), 2.328 (0.46), 2.524 (1.28), 2.670 (0.46), 4.653 (16.00), 7.541 (1.72), 7.563 (3.03), 7.585 (1.72), 8.001 (3.03), 8.030 (3.00), 8.774 (5.32), 10.529 (3.97).

Пример 164.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид





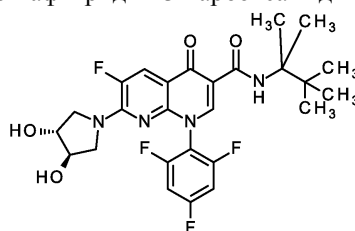
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (30.0 мг, 68.3 мкмоль) поместили в 0.47 мл ДМФ. НАТУ (31.2 мг, 81.9 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (59 мкл, 340 мкмоль) и 3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-амингидрохлорид (1:1) (19.0 мг, 88.8 мкмоль) добавили в раствору и размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь смешали с водой и с помощью 1 М соляной кислоты установили нейтральный уровень pH. Отфильтровали выпавшее в осадок твердое вещество положили в ацетонитрил/воду/трифторуксусную кислоту и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 31 мг целевого соединения (75% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.680 (16.00), 3.903 (0.72), 4.012 (0.50), 5.198 (1.65), 7.555 (1.28), 7.576 (2.37), 7.597 (1.30), 8.014 (2.65), 8.045 (2.62), 8.778 (4.80), 10.565 (4.02).

Пример 165.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-(2,3,3-триметилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



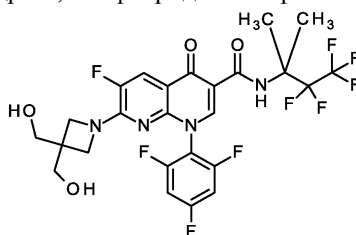
7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (60.0 мг, 137 мкмоль) поместили в 0.93 мл ДМФ. НАТУ (62.3 мг, 164 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (71 мкл, 410 мкмоль) и 2,3,3-триметилбутан-2-амин (20.5 мг, 178 мкмоль) добавили к раствору и перемешивали смесь в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 34 мг целевого соединения (47% теор. вых., чистота 95%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.57), 1.039 (16.00), 1.411 (11.99), 7.551 (0.52), 7.573 (0.93), 7.594 (0.52), 8.034 (1.09), 8.066 (1.08), 8.678 (1.90), 10.097 (1.36).

Пример 166.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



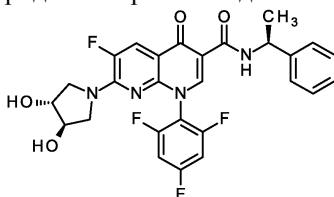
6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 93% чистоты, 156 мкмоль) поместили в 1 мл ацетонитрила, смешали с 1 мл воды и 1 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток растворили в дихлорметане/небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 66 мг целевого соединения (68% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.676 (16.00), 3.471 (7.03), 3.484 (7.17), 4.127 (0.45), 4.834 (2.20), 4.847 (5.01), 4.861 (2.14), 7.532 (1.56), 7.553 (2.96), 7.575 (1.60), 7.973 (2.48), 8.001 (2.43), 8.754 (4.63), 10.561 (3.80).

Пример 167.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(1S)-1-фенилэтил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



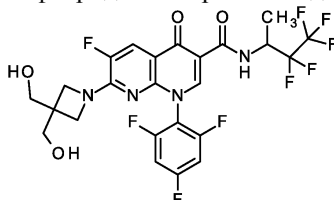
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг, 341 мкмоль) поместили в 3.0 мл ДМФ. НАТУ (156 мг, 410 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль) и (1S)-1-фенилэтанамин (53 мкл, 410 мкмоль) добавили к раствору и перемешивали смесь в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили и освободили от ацетонитрила, установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 159 мг целевого соединения (84% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.74 мин; МС (ESIpos): m/z = 543 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.38), 0.008 (1.36), 1.486 (14.29), 1.503 (14.41), 2.328 (0.50), 2.671 (0.55), 3.058 (0.57), 3.675 (0.57), 3.908 (1.33), 5.126 (0.59), 5.143 (2.31), 5.162 (3.54), 5.180 (4.40), 5.195 (4.16), 7.244 (1.38), 7.261 (3.28), 7.273 (1.45), 7.278 (2.64), 7.282 (1.66), 7.341 (3.02), 7.361 (8.77), 7.379 (16.00), 7.384 (11.89), 7.401 (3.16), 7.405 (1.95), 7.545 (3.57), 7.567 (6.49), 7.588 (3.54), 7.992 (6.78), 8.023 (6.63), 8.726(12.10), 10.325 (4.28), 10.345 (4.11).

Пример 168.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат, 165 мг, 284 мкмоль) поместили в 1.8 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 1.8 мл воды и 1.8 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 140 мг целевого соединения (82% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.91 мин; МС (ESIpos): m/z = 599 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.12), 0.008 (3.62), 0.146 (0.50), 1.177 (0.47), 1.234 (1.73), 1.381 (9.75), 1.398 (9.79), 2.328 (0.67), 2.367 (0.63), 2.524 (2.11), 2.670 (0.78), 2.711 (0.73), 3.472 (15.61), 3.485 (16.00), 4.124 (0.93), 4.835 (4.98), 4.848 (11.73), 4.862 (4.96), 4.958 (0.48), 4.981 (0.84), 5.004 (0.99), 5.023 (1.01), 5.047 (0.86), 5.067 (0.48), 5.754 (2.05), 7.532 (3.90), 7.554 (7.40), 7.576 (3.99), 7.954 (6.69), 7.983 (6.62), 8.819 (12.01), 10.450 (4.38), 10.474 (4.27).

Пример 169.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

69 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация:

240 нм).

Энантиомер А: 66 мг (>99% ее).

$R_t = 4.45$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; индикация: 240 нм].

Пример 170.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

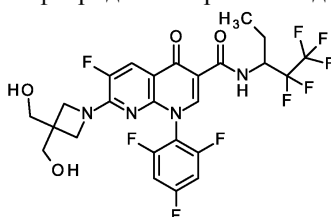
69 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 240 нм).

Энантиомер В: 68 мг (>99% ее).

$R_t = 5.99$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; индикация: 240 нм].

Пример 171.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат, 199 мг, 335 мкмоль) поместили в 2.1 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 2.1 мл воды и 2.1 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта выпарили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 140 мг целевого соединения (82% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.91$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.12), 0.008 (3.62), 0.146 (0.50), 1.177 (0.47), 1.234 (1.73), 1.381 (9.75), 1.398 (9.79), 2.328 (0.67), 2.367 (0.63), 2.524 (2.11), 2.670 (0.78), 2.711 (0.73), 3.472 (15.61), 3.485 (16.00), 4.124 (0.93), 4.835 (4.98), 4.848 (11.73), 4.862 (4.96), 4.958 (0.48), 4.981 (0.84), 5.004 (0.99), 5.023 (1.01), 5.047 (0.86), 5.067 (0.48), 5.754 (2.05), 7.532 (3.90), 7.554 (7.40), 7.576 (3.99), 7.954 (6.69), 7.983 (6.62), 8.819 (12.01), 10.450 (4.38), 10.474 (4.27).

Пример 169.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

69 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 240 нм).

Энантиомер А: 66 мг (>99% ее).

$R_t = 4.45$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; индикация: 240 нм].

Пример 170.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер В)

69 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептана/30% изопропанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 240 нм).

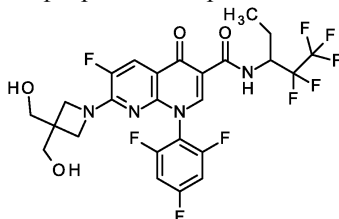
Энантиомер В: 68 мг (>99% ее).

$R_t = 5.99$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70%

н-гептана/30% изопропанола; индикация: 240 нм].

Пример 171.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат, 199 мг, 335 мкмоль) поместили в 2.1 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 2.1 мл воды и 2.1 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток поместили в дихлорметан и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 168 мг целевого соединения (81% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.65), 0.939 (6.29), 0.957 (14.00), 0.975 (6.81), 1.157 (2.65), 1.175 (5.29), 1.193 (2.72), 1.235 (0.88), 1.615 (0.76), 1.632 (1.09), 1.640 (0.98), 1.649 (1.31), 1.658 (1.20), 1.667 (1.11), 1.675 (1.24), 1.694 (0.90), 1.917 (1.16), 1.989 (9.69), 2.329 (0.43), 2.670 (0.50), 2.711 (0.40), 3.473 (15.68), 3.486 (16.00), 4.003 (0.99), 4.021 (2.61), 4.039 (2.63), 4.057 (1.15), 4.133 (0.97), 4.838 (5.71), 4.851 (12.52), 4.864 (5.69), 4.897 (0.77), 7.533 (3.62), 7.555 (6.94), 7.577 (3.68), 7.585 (1.23), 7.964 (5.89), 7.993 (5.83), 8.826 (10.47), 10.373 (4.13), 10.397 (3.99).

Пример 172.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер А).

209 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 90% н-гептана/10% этанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 240 нм).

Энантиомер А: 84 мг (98.5% ee).

$R_t = 14.72$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 90% н-гептана/10% этанола; индикация: 240 нм].

Пример 173.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер В).

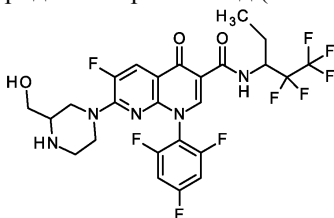
209 мг 7-[3,3-бис-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 90% н-гептана/10% этанола; поток: 19 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 240 нм).

Энантиомер В: 75 мг (96.8% ee).

$R_t = 17.24$  мин [ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 90% н-гептана/10% этанола; индикация: 240 нм].

Пример 174.

6-Фтор-7-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



трет-Бутил-4-[3-фтор-5-оксо-6-[[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]карбамоил]-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (смесь диастерео-

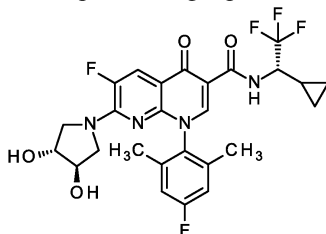
изомеров, 204 мг, 287 мкмоль) поместили в 1.6 мл дихлорметана, смешали с трифторуксусной кислотой (780 мкл, 10 ммоль) и перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Выпарили дихлорметан и очистили остаток с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта выпарили, остаток растворили в дихлорметане/небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 63 мг целевого соединения (48% теор. вых., чистота 96%) в качестве смеси диастереоизомерной смеси двух диастереоизомеров.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.55$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 612 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.55), -0.008 (4.61), 0.008 (4.48), 0.146 (0.55), 0.943 (7.10), 0.961 (16.00), 0.980 (7.69), 1.142 (0.40), 1.622 (0.93), 1.640 (1.25), 1.647 (1.10), 1.656 (1.48), 1.666 (1.36), 1.675 (1.28), 1.683 (1.48), 1.701 (1.02), 1.924 (1.29), 2.086 (2.96), 2.324 (2.65), 2.368 (0.70), 2.574 (3.33), 2.604 (1.48), 2.637 (2.57), 2.668 (3.19), 2.694 (1.65), 2.711 (0.60), 2.842 (2.77), 2.872 (2.22), 2.971 (1.32), 2.997 (2.27), 3.025 (1.22), 3.145 (1.00), 3.159 (1.89), 3.172 (2.80), 3.186 (3.63), 3.200 (1.94), 3.214 (2.01), 3.228 (3.54), 3.241 (2.90), 3.254 (1.74), 3.268 (1.00), 3.952 (2.22), 3.984 (2.08), 4.040 (2.55), 4.071 (2.43), 4.599 (3.14), 4.612 (6.76), 4.625 (3.03), 4.829 (0.86), 4.856 (1.10), 4.881 (1.12), 4.906 (0.83), 5.755 (1.89), 7.513 (1.39), 7.541 (4.86), 7.564 (4.85), 7.592 (1.36), 8.058 (7.61), 8.092 (7.46), 8.894 (13.63), 10.304 (4.75), 10.329 (4.58).

Пример 175.

N-(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



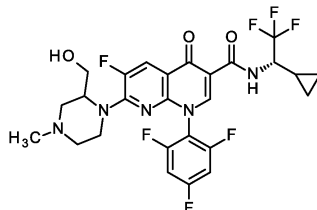
7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (80.0 мг, 165 мкмоль) поместили в 1.6 мл ДМФ, добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диолдихлорид (25.3 мг, 181 мкмоль) и смешали с N,N-диизопропилэтиламином (0.17 мл, 0.99 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 76 мг целевого соединения (84% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.86$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 553 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.324 (0.76), 0.334 (1.15), 0.347 (1.18), 0.358 (0.93), 0.370 (0.45), 0.503 (0.84), 0.514 (1.21), 0.527 (1.01), 0.537 (0.84), 0.548 (0.87), 0.567 (1.07), 0.578 (1.01), 0.588 (0.93), 0.600 (0.76), 0.612 (0.48), 0.625 (0.56), 0.635 (0.65), 0.646 (1.01), 0.656 (0.98), 0.670 (0.90), 1.174 (0.48), 1.183 (0.70), 1.194 (1.18), 1.203 (0.87), 1.215 (1.12), 1.227 (0.67), 1.235 (0.59), 1.940 (16.00), 1.951 (15.83), 2.328 (0.42), 2.670 (0.45), 3.883 (0.67), 4.342 (0.62), 4.363 (1.04), 4.384 (1.04), 4.404 (0.56), 5.171 (2.64), 7.164 (4.63), 7.188 (4.66), 8.009 (3.34), 8.041 (3.28), 8.429 (7.55), 10.623 (2.41), 10.646 (2.30).

Пример 176.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 203 мкмоль) поместили в 2 мл ДМФ, смешали с [4-метилпиперазин-2-ил]метанолом (30.5 мг, 95% чистоты, 223 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0.177 мл, 1.01 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили и очистили от ацетонитрила. Установили щелочную среду в

остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Фракцию снова очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 10/1).

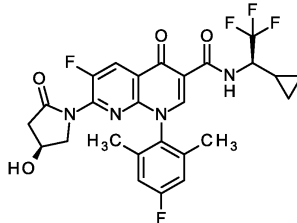
Получили 48 мг целевого соединения (39% теор. вых., чистота 98%) в качестве смеси диастереоизомерной смеси двух диастереоизомеров.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.38$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 588 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.007 (1.35), 0.006 (0.98), 0.335 (0.88), 0.340 (0.92), 0.345 (0.84), 0.350 (0.72), 0.519 (0.80), 0.529 (1.19), 0.539 (1.05), 0.547 (0.88), 0.555 (0.82), 0.571 (0.99), 0.579 (0.93), 0.588 (0.79), 0.597 (0.67), 0.633 (0.54), 0.642 (0.71), 0.650 (0.98), 0.654 (0.82), 0.659 (0.97), 0.662 (0.95), 0.670 (0.94), 0.676 (0.47), 0.679 (0.47), 1.188 (0.47), 1.195 (0.69), 1.204 (1.16), 1.211 (0.85), 1.220 (1.14), 1.230 (0.71), 1.236 (0.54), 1.837 (0.54), 1.844 (0.67), 1.861 (1.09), 1.867 (1.10), 1.884 (0.69), 1.891 (0.56), 1.989 (0.93), 1.996 (1.01), 2.012 (1.03), 2.019 (0.90), 2.113 (16.00), 2.516 (1.06), 2.520 (0.93), 2.524 (0.85), 2.697 (1.08), 2.719 (1.00), 2.830 (1.56), 2.853 (1.45), 3.028 (0.41), 3.051 (0.73), 3.076 (0.41), 3.594 (1.65), 3.606 (2.39), 3.618 (1.66), 3.784 (0.85), 3.811 (0.80), 4.261 (0.89), 4.359 (0.58), 4.376 (0.98), 4.393 (0.95), 4.409 (0.52), 4.700 (0.98), 4.710 (1.87), 4.720 (0.93), 7.518 (0.66), 7.541 (1.37), 7.552 (0.92), 7.564 (1.39), 7.586 (0.64), 8.032 (4.28), 8.060 (4.10), 8.869 (7.42), 10.394 (2.60), 10.413 (2.45).

Пример 177.

*N*-[(1*R*)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-7-[(4*S*)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



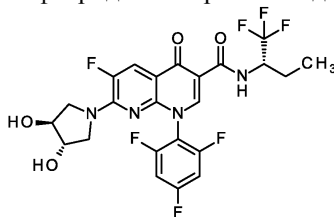
Положили карбонат калия (34.1 мг, 0.28 ммоль) и нагрели в сосуде. В атмосфере аргона добавили ацетат палладия(II) (4 мг, 0.02 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантен (16 мг, 0.03 ммоль) и смешали с дегазированным диоксаном (1.8 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавили 7-хлор-*N*-[(1*R*)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-1-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (80.0 мг, 165 мкмоль) и (4*S*)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-он (20.0 мг, 198 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Смешали реакционный раствор с ацетонитрилом/TFA/водой, причем выпала в осадок твердое вещество. Реакционную смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Остаток очистили с помощью колонки на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол = 30/1). Остаток освободили от дихлорметана и еще раз очистили с помощью толстослойной хроматографией (растворитель: дихлорметан/метанол = 20/1). Всего получили 7 мг целевого соединения (8% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.88$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.34), 0.008 (1.96), 0.348 (1.04), 0.361 (0.95), 0.372 (0.65), 0.383 (0.41), 0.541 (0.62), 0.553 (0.94), 0.569 (1.18), 0.586 (1.28), 0.596 (0.84), 0.607 (0.75), 0.617 (0.61), 0.644 (0.46), 0.653 (0.48), 0.664 (1.03), 0.674 (0.74), 0.681 (0.68), 1.141 (1.13), 1.207 (0.41), 1.216 (0.57), 1.228 (1.04), 1.236 (1.08), 1.248 (1.04), 1.260 (0.64), 1.268 (0.44), 1.948 (15.80), 1.952 (16.00), 2.117 (0.51), 2.278 (1.13), 2.326 (1.59), 2.523 (1.30), 2.808 (1.25), 2.824 (1.27), 2.852 (1.11), 2.868 (1.11), 3.338 (1.55), 3.704 (1.16), 3.717 (1.45), 3.731 (1.26), 3.744 (1.08), 4.358 (1.48), 4.379 (1.07), 4.399 (0.86), 4.420 (0.46), 5.318 (3.02), 5.327 (2.97), 7.181 (2.48), 7.204 (2.52), 8.530 (2.92), 8.554 (2.87), 8.690 (7.03), 10.281 (1.93), 10.304 (1.87).

Пример 178.

7-[(3*S*,4*S*)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-*N*-[(2*S*)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-[(3*S*,4*S*)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (30.0 мг, 68.3 мкмоль) растворили в 0.7 мл ДМФ, добавили НАТУ (31 мг, 0.08 ммоль) и DIPEA (42 мкл, 0.24 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной тем-

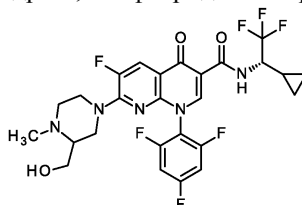
пературе. Добавили (S)-1,1,1-трифтор-2-бутиламин гидрохлорид (13.4 мг, 81.9 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Смесь смешали с 0.5 мл 1н. соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент). Получили 24.3 мг (99% чистоты, 64% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 549$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.33), 0.008 (2.22), 0.950 (7.18), 0.969 (16.00), 0.987 (7.85), 1.604 (1.08), 1.622 (1.42), 1.629 (1.29), 1.639 (1.73), 1.647 (1.54), 1.657 (1.50), 1.664 (1.69), 1.682 (1.29), 1.851 (1.31), 1.861 (1.48), 1.869 (1.52), 1.879 (1.73), 1.886 (1.50), 1.895 (1.33), 1.904 (1.12), 1.914 (0.95), 2.328 (0.76), 2.367 (0.82), 2.524 (3.03), 2.670 (0.85), 2.711 (0.87), 3.073 (0.80), 3.695 (0.85), 3.904 (1.80), 4.014 (1.23), 4.734 (1.42), 4.755 (1.35), 5.201 (4.80), 7.558 (3.87), 7.580 (6.82), 7.601 (3.79), 7.999 (7.53), 8.031 (7.41), 8.841 (12.89), 10.329 (5.19), 10.353 (5.00).

Пример 179.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-7-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



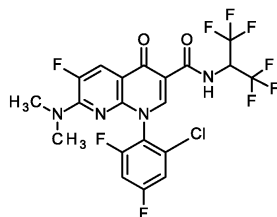
7-Хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 203 мкмоль) поместили в 2 мл ДМФ, смешали с [1-метилпиперазин-2-ил]метанолдигидрохлоридом (47.6 мг, 95% чистоты, 223 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0.25 мл, 1.42 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Фракции продукта объединили и очистили от ацетонитрила. Установили щелочную среду в остатке с помощью насыщенного, водного раствора гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Фракцию снова очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 10/1). Получили 80 мг целевого соединения (66% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.37$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 588$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.54), 0.008 (2.44), 0.320 (0.70), 0.330 (1.13), 0.343 (1.11), 0.354 (0.86), 0.366 (0.43), 0.517 (0.75), 0.528 (1.13), 0.541 (1.03), 0.550 (1.17), 0.569 (1.20), 0.579 (0.95), 0.589 (0.86), 0.600 (0.71), 0.614 (0.44), 0.629 (0.61), 0.638 (0.58), 0.649 (1.05), 0.659 (0.90), 0.665 (0.84), 0.671 (0.81), 0.685 (0.41), 1.183 (0.45), 1.191 (0.64), 1.203 (1.10), 1.212 (0.80), 1.223 (1.09), 1.235 (0.67), 1.244 (0.41), 1.932 (0.57), 1.940 (0.71), 1.948 (0.92), 1.957 (0.94), 1.965 (0.73), 1.973 (0.61), 2.079 (0.61), 2.101 (1.15), 2.108 (1.16), 2.130 (0.70), 2.137 (0.62), 2.179 (16.00), 2.524 (0.77), 2.697 (1.34), 2.727 (1.23), 2.849 (0.99), 2.874 (1.10), 2.882 (1.17), 2.907 (0.98), 3.107 (0.61), 3.134 (1.08), 3.162 (0.62), 3.212 (0.61), 3.228 (0.90), 3.241 (1.15), 3.254 (1.03), 3.270 (0.72), 3.481 (0.67), 3.492 (0.98), 3.504 (0.87), 3.520 (0.82), 3.531 (0.54), 3.949 (0.97), 3.978 (0.88), 4.146 (1.17), 4.179 (1.10), 4.355 (0.56), 4.376 (1.00), 4.397 (0.97), 4.417 (0.50), 4.505 (1.26), 4.518 (2.74), 4.531 (1.23), 7.499 (0.64), 7.528 (1.83), 7.540 (0.75), 7.551 (1.81), 7.580 (0.61), 8.071 (3.31), 8.105 (3.22), 8.876 (5.71), 10.386 (2.30), 10.410 (2.21).

Пример 180.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-(диметиламино)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (250 мг, 642 мкмоль), 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амин (118 мг, 707 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (340 мкл, 1.9 ммоль) поместили в 6.5 мл этилового эфира уксусной кислоты, смешали с ТЗР-раствором (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинат 2,4,6-триоксида) (1.5 мл, 50% чистоты, 2.6 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Еще раз добавили 1,1,1,3,3,3-

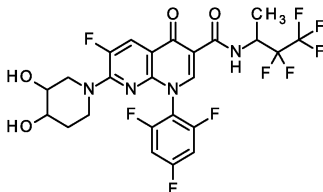
гексафторпропан-2-амин (53.6 мг, 321 мкмоль), N,N-диизопропилэтиламин (57 мкл, 0.32 ммоль) и ТЗР-раствор (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинат 2,4,6-триоксида) (188 мкл, 50% чистоты, 325 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 80°C. Еще раз добавили 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амин (60 мг, 359 мкмоль) и ТЗР-раствор (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид) (750 мкл, 50% чистоты, 1.3 ммоль) к реакционной смеси и размешивали при 80°C. Смесь вылили на воду и этиловый эфир уксусной кислоты и разделили фазы. Водную фазу еще раз экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили во вращающемся выпарном аппарате. Остаток очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода + 0.1% муравьиной кислоты-градиент). Фракции, содержащие продукт, объединили и лиофилизировали. Исходный продукт снова очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода + 2% муравьиной кислоты-градиент). Получили 4 мг (100% чистоты, 1% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.86), 2.328 (0.40), 2.367 (0.43), 3.019 (16.00), 3.023 (15.23), 6.302 (0.75), 6.320 (0.99), 6.345 (1.00), 6.363 (0.65), 7.699 (1.01), 7.706 (1.39), 7.722 (1.62), 7.729 (2.54), 7.745 (2.44), 7.752 (2.62), 7.762 (1.88), 7.773 (1.09), 8.037 (4.69), 8.071 (4.62), 8.948 (8.99), 11.276 (3.01), 11.301 (2.88).

Пример 181.

7-(3,4-Дигидроксипиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (150 мг, 290 мкмоль) (чистые энантиомеры) поместили в 2.9 мл N,N-диметилформамида и смешали с транс-пиперидин-3,4-диолгидрохлоридом (49.0 мг, 319 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (230 мкл, 1.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 105 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.93$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.69), -0.008 (6.10), 0.008 (6.04), 0.146 (0.75), 1.230 (1.66), 1.389 (12.14), 1.406 (12.23), 1.771 (1.42), 1.782 (1.57), 1.791 (1.57), 1.814 (1.30), 2.329 (0.82), 2.367 (0.63), 2.671 (0.91), 2.711 (0.63), 3.292 (4.47), 3.350 (2.26), 3.367 (1.51), 3.447 (2.63), 3.530 (1.48), 3.549 (1.69), 3.773 (2.87), 3.806 (2.51), 4.892 (7.52), 4.901 (7.61), 4.970 (0.63), 4.999 (7.34), 5.010 (8.15), 5.034 (1.30), 5.058 (1.12), 7.554 (4.32), 7.576 (7.67), 7.597 (4.26), 8.022 (8.51), 8.057 (8.39), 8.889 (16.00), 10.392 (5.55), 10.416 (5.37).

Пример 182.

7-(3,4-Дигидроксипиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 1).

105 мг 7-(3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) разделили на диастереоизомеры посредством препаративной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 1: 46.5 мг (>99% de).

$R_t = 1.411$  мин [HPLC: колонки Daicel® Chiralpak ID-3, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

Полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 36 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.92$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.88), -0.008 (7.15), 0.008 (7.01), 0.146 (0.88), 1.205 (1.69), 1.230 (1.76), 1.238 (1.66), 1.389 (13.36), 1.406 (13.46), 1.762 (1.52), 1.771 (1.66), 1.781 (1.80), 1.804



(1.52), 1.814 (1.37), 2.324 (0.74), 2.328 (1.02), 2.666 (0.81), 2.670 (1.13), 2.675 (0.85), 2.711 (0.39), 3.272 (4.09), 3.283 (4.58), 3.351 (2.54), 3.368 (1.73), 3.419 (1.06), 3.445 (3.03), 3.527 (1.62), 3.548 (1.80), 3.571 (1.27), 3.773 (3.07), 3.778 (3.24), 3.805 (2.85), 4.890 (8.88), 4.899 (8.92), 4.969 (0.70), 4.997 (9.23), 5.007 (9.73), 5.033 (1.41), 5.057 (1.16), 5.077 (0.60), 7.555 (4.44), 7.577 (7.72), 7.598 (4.37), 8.023 (9.59), 8.057 (9.41), 8.889 (16.00), 10.392 (6.13), 10.415 (5.89).

Пример 183.

7-(3,4-Дигидроксипиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереоизомер 2).

105 мг 7-(3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) разделили на диастереоизомеры посредством препаративной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 25°C, индикация: 210 нм).

Диастереоизомер 2: 46.7 мг (98.6% de).

$R_t = 1.818$  мин [ВЭЖХ: колонки Daicel® Chiralpak IF-3, 1 мл/мин; 3 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

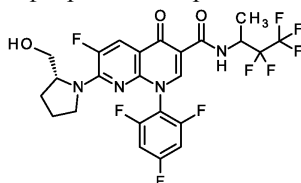
Полученное вещество еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 38 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.00$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (4.75), 0.008 (4.93), 0.146 (0.53), 1.141 (1.14), 1.205 (1.62), 1.229 (1.72), 1.388 (13.04), 1.405 (13.14), 1.771 (1.42), 1.781 (1.62), 1.791 (1.77), 1.814 (1.42), 1.824 (1.34), 2.117 (0.53), 2.328 (1.19), 2.670 (1.21), 3.270 (3.77), 3.292 (4.95), 3.348 (2.43), 3.365 (1.69), 3.448 (2.91), 3.530 (1.54), 3.552 (1.79), 3.774 (3.24), 3.800 (2.86), 4.891 (8.24), 4.901 (8.32), 4.999 (8.47), 5.009 (9.30), 5.034 (1.34), 5.058 (1.19), 5.077 (0.66), 7.554 (4.73), 7.576 (8.44), 7.598 (4.65), 8.022 (9.48), 8.056 (9.15), 8.889 (16.00), 10.391 (5.79), 10.415 (5.69).

Пример 184.

6-Фтор-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры)



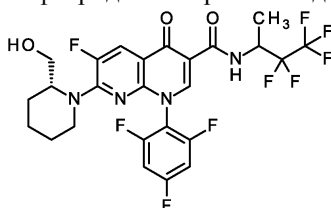
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (70.0 мг, 135 мкмоль) (чистые энантиомеры) поместили в 1.4 мл N,N-диметилформамида и смешали с (2R)-пирролидин-2-илметанолом (15.0 мг, 149 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (82 мкл, 470 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладил и разбавил ацетонитрилом и очистил с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 51 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.17$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 583$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.44), 0.008 (3.51), 0.146 (0.41), 1.386 (13.38), 1.403 (13.45), 1.811 (3.37), 1.927 (3.17), 2.329 (0.89), 2.367 (0.93), 2.670 (0.96), 2.711 (0.96), 3.263 (2.00), 3.276 (3.17), 3.290 (3.65), 3.598 (0.62), 4.634 (0.62), 4.966 (0.65), 4.986 (1.17), 5.009 (1.38), 5.029 (1.34), 5.053 (1.17), 5.073 (0.62), 7.500 (1.51), 7.525 (6.09), 7.548 (6.23), 7.573 (1.62), 7.982 (8.77), 8.015 (8.57), 8.846 (16.00), 10.451 (5.85), 10.474 (5.68).

Пример 185.

6-Фтор-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-

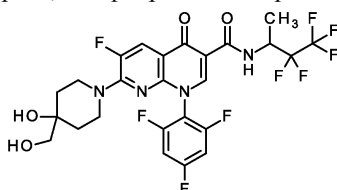
нафтиридин-3-карбоксамид (70.0 мг, 135 мкмоль) (чистые энантимеры) поместили в 1.4 мл N,N-диметилформамида и смешали с (2R)-пиперидин-2-илметанолом (17.1 мг, 149 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (82 мкл, 470 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 47 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.22$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 597 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.42), -0.008 (3.95), 0.008 (4.02), 0.146 (0.46), 1.388 (14.45), 1.406 (14.10), 1.470 (2.22), 1.520 (3.70), 1.529(4.02), 1.549 (6.66), 1.577 (2.64), 1.721 (2.29), 1.741 (2.15), 2.328 (1.06), 2.367 (1.02), 2.671 (1.02), 2.711 (0.99), 2.919 (1.27), 2.949 (2.36), 2.981 (1.27), 3.475 (1.13), 3.492 (1.83), 3.503 (2.85), 3.518 (3.10), 3.533 (2.15), 3.558 (1.37), 3.574 (2.36), 3.587 (2.04), 3.852 (2.15), 3.885 (1.97), 4.287 (2.43), 4.660 (3.42), 4.673 (7.47), 4.687 (3.31), 4.967 (0.63), 4.988 (1.16), 5.010 (1.34), 5.030 (1.37), 5.055 (1.16), 5.076 (0.67), 7.533 (1.73), 7.546 (4.16), 7.553 (4.83), 7.569 (4.83), 7.576 (4.30), 7.589 (1.69), 7.996 (9.37), 8.031 (9.13), 8.870 (16.00), 10.399 (5.92), 10.423 (5.67).

Пример 186.

6-Фтор-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантимеры)



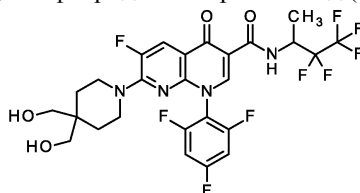
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (70.0 мг, 135 мкмоль) (чистые энантимеры) поместили в 1.4 мл N,N-диметилформамида и смешали с 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-олгидрохлоридом (24.9 мг, 149 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (110 мкл, 610 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 55 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.92), -0.008 (8.27), 0.008 (7.14), 0.146 (0.92), 1.311 (4.72), 1.345 (6.17), 1.388 (13.79), 1.405 (13.76), 1.504 (2.72), 1.534 (4.37), 1.567 (2.07), 2.328 (1.00), 2.367 (1.00), 2.670 (1.00), 2.711 (0.89), 3.142 (11.28), 3.156 (11.34), 3.249 (2.98), 3.280 (5.93), 3.891 (4.66), 3.923 (4.28), 4.324 (14.08), 4.562 (3.31), 4.576 (7.56), 4.590 (3.25), 4.968 (0.65), 4.989 (1.15), 5.009 (1.39), 5.033 (1.45), 5.055 (1.18), 5.076 (0.65), 7.558 (5.37), 7.580 (10.13), 7.603 (5.34), 8.036 (9.12), 8.070 (8.86), 8.886 (16.00), 10.389 (6.11), 10.413 (5.85).

Пример 187.

7-[4,4-бис-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантимеры)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (70.0 мг, 135 мкмоль) (чистые энантимеры) поместили в 1.4 мл N,N-диметилформамида и смешали с пиперидин-4,4-диилдиметанолгидрохлоридом (27.0 мг, 149 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (110 мкл, 610 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили, разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30; 10 мкл, поток: 50 мл/мин, ацетонитрил/вода, 0.1% муравьиной кислоты). Растворитель выпарили в вакууме и высушили остаток в высоком вакууме. Получили 45 мг (53% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

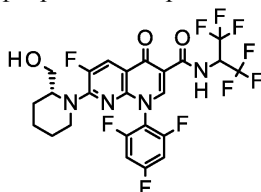
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.02$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 626 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.58), 0.008 (4.01), 0.146 (0.58), 1.347 (6.26), 1.361 (7.91), 1.375 (6.74), 1.387 (9.36), 1.404 (8.55), 2.328 (0.61), 2.367 (0.68), 2.671 (0.66), 2.710 (0.68), 3.271 (14.94), 3.285 (16.00), 3.507 (5.81), 3.520 (7.20), 4.405 (4.49), 4.419 (9.86), 4.432 (4.11), 4.967 (0.48), 4.988

(0.76), 5.009 (0.91), 5.031 (0.89), 5.054 (0.76), 7.555 (3.37), 7.577 (6.24), 7.600 (3.27), 8.020 (5.48), 8.055 (5.27), 8.873 (9.38), 10.399 (3.85), 10.424 (3.63).

Пример 188.

6-Фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



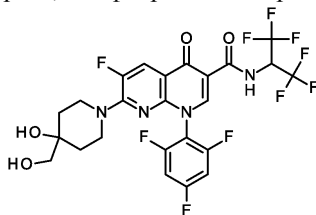
7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (50.0 мг, 95.8 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с (2R)-пиперидин-2-илметанолом (12.1 мг, 105 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламиноом (58 мкл, 340 мкмоль) и перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 43 мг целевого соединения (74% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.37$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 601 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.378 (1.60), 1.476 (2.24), 1.534 (3.84), 1.555 (6.73), 1.725 (2.33), 1.743 (2.24), 2.328 (1.90), 2.366 (0.52), 2.670 (2.12), 2.710 (0.80), 2.930 (1.23), 2.960 (2.27), 2.992 (1.32), 3.494 (1.75), 3.506 (2.83), 3.520 (3.01), 3.535 (1.97), 3.578 (2.30), 3.866 (2.09), 3.899 (1.97), 4.298 (2.43), 4.679 (2.73), 4.692 (5.59), 4.705 (2.76), 6.325 (1.75), 6.347 (1.84), 7.547 (1.75), 7.567 (4.82), 7.583 (4.88), 7.604 (1.81), 8.034 (8.97), 8.068 (8.60), 8.541 (0.64), 8.995 (16.00), 11.231 (5.71), 11.256 (5.44).

Пример 189.

6-Фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



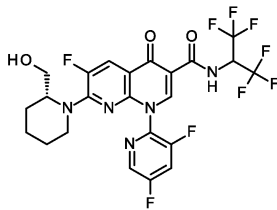
7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (50.0 мг, 95.8 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-олгидрохлоридом (18.6 мг, 95% чистоты, 105 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламиноом (75 мкл, 430 мкмоль) и перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 30 мг целевого соединения (50% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.05$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 617 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.46), -0.008 (5.62), 0.008 (3.80), 0.146 (0.44), 1.320 (4.64), 1.353 (5.97), 1.505 (2.67), 1.515 (3.07), 1.538 (4.37), 1.546 (4.30), 1.570 (2.28), 1.580 (1.92), 2.329 (0.77), 2.671 (0.81), 3.146 (11.34), 3.160 (11.17), 3.262 (3.24), 3.291 (7.90), 3.569 (0.46), 3.907 (4.70), 3.940 (4.16), 4.332 (14.24), 4.565 (3.63), 4.579 (8.00), 4.593 (3.38), 6.307 (1.30), 6.331 (1.78), 6.348 (1.80), 6.367 (1.23), 7.573 (5.26), 7.595 (9.59), 7.617 (5.06), 8.073 (9.13), 8.107 (8.75), 9.009 (16.00), 11.219 (5.76), 11.244 (5.41).

Пример 190.

1-(3,5-Дифторпиперидин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



7-Хлор-1-(3,5-дифторпиперидин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (50.0 мг, 99.1 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с (2R)-пиперидин-2-илметанолом (12.6 мг, 109 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламиноом (8.6 мкл,

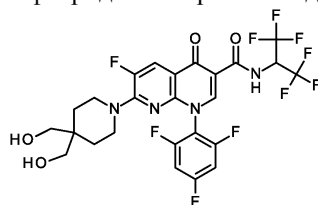
50 мкмоль) и перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Еще раз добавили (2R)-пиперидин-2-илметанол (19.4 мг, 50 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (8.6 мкл, 50 мкмоль) и перемешивали при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 37 мг целевого соединения (63% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.26$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 584 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.99), -0.008 (7.81), 0.008 (7.07), 0.146 (0.93), 1.339 (1.30), 1.525 (9.67), 1.545 (8.81), 1.616 (2.67), 1.647 (2.17), 1.745 (3.97), 2.328 (1.86), 2.367 (0.68), 2.670 (1.98), 2.711 (0.68), 2.921 (2.17), 2.954 (1.61), 3.002 (1.74), 3.031 (0.99), 3.473 (1.74), 3.489 (3.22), 3.500 (6.02), 3.515 (7.75), 3.529 (6.20), 3.581 (2.54), 3.859 (4.59), 3.892 (4.28), 4.286 (3.16), 4.660 (3.10), 4.697 (4.90), 6.300 (1.05), 6.317 (2.67), 6.335 (3.78), 6.360 (3.91), 6.378 (2.60), 6.397 (0.99), 8.037 (9.92), 8.071 (10.23), 8.339 (4.53), 8.357 (4.09), 8.629 (16.00), 8.635 (15.32), 8.956 (9.80), 11.224 (12.84), 11.250 (12.34).

Пример 191.

7-[4,4-бис-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



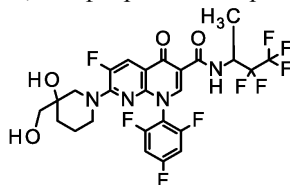
7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50.0 мг, 95.8 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с пиперидин-4,4-дилдиметанолгидрохлоридом (20.2 мг, 95% чистоты, 105 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (75 мкл, 430 мкмоль) и перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 52 мг целевого соединения (85% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.07$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 631 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.354 (7.76), 1.368 (10.28), 1.382 (8.05), 2.328 (1.17), 2.670 (1.30), 3.276 (15.51), 3.285 (16.00), 3.520 (7.34), 3.534 (9.74), 4.423 (5.58), 6.287 (0.42), 6.304 (1.10), 6.329 (1.52), 6.347 (1.61), 6.365 (1.05), 7.571 (4.40), 7.592 (8.22), 7.614 (4.45), 8.058 (7.63), 8.092 (7.49), 8.996 (13.58), 11.232 (5.36), 11.258 (5.09).

Пример 192.

6-Фтор-7-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



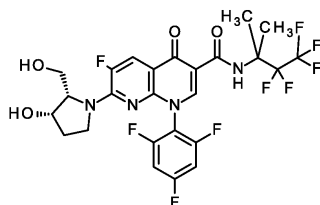
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 94% чистоты, 182 мкмоль) (чистые энантимеры) поместили в 2 мл ДМФ, смешали с 3-(гидроксиметил)пиперидин-3-олом (26.2 мг, 200 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (110 мкл, 640 мкмоль) и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Выпарили фракции продукта. Получили 88 мг целевого соединения (79% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.03$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.00), -0.008 (14.16), 0.008 (7.76), 0.146 (0.94), 1.273 (2.39), 1.387 (15.20), 1.404 (15.48), 1.599 (1.18), 1.628 (4.19), 1.655 (4.40), 2.328 (1.52), 2.670 (1.59), 2.901 (1.97), 3.105 (1.39), 3.132 (4.12), 3.149 (6.34), 3.164 (4.43), 3.177 (1.49), 3.192 (1.28), 3.770 (2.53), 3.803 (2.25), 3.834 (2.81), 3.868 (2.35), 4.241 (10.29), 4.655 (3.15), 4.669 (6.20), 4.683 (2.84), 4.988 (1.25), 5.013 (1.42), 5.032 (1.42), 5.056 (1.18), 7.556 (3.71), 7.566 (4.71), 7.579 (4.68), 7.598 (2.01), 7.971 (7.48), 8.005 (7.34), 8.875 (16.00), 10.424 (5.44), 10.447 (5.23).

Пример 193.

6-Фтор-7-[(2S,3S)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



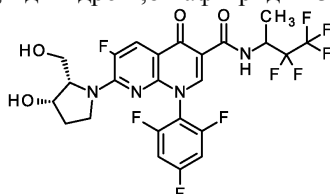
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 188 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с (2S,3S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-3-олгидрохлоридом (37.6 мг, 244 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (150 мкл, 850 мкмоль) и перемешивали в течение 12 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 93 мг целевого соединения (81% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.08$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.03), 0.008 (2.80), 1.681 (16.00), 1.953 (1.23), 1.969 (1.25), 2.073 (0.51), 3.478 (1.10), 4.273 (0.92), 5.176 (1.16), 5.185 (1.14), 7.531 (1.06), 7.550 (1.89), 7.570 (1.10), 7.993 (2.68), 8.026 (2.62), 8.783 (5.55), 10.556 (4.22).

Пример 194.

6-Фтор-7-[(2S,3S)-3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафтор-бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры)



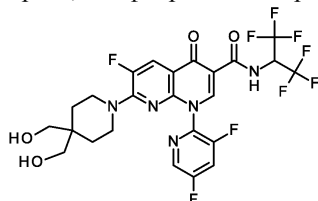
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (80.0 мг, 155 мкмоль) поместили в 1.5 мл ДМФ, смешали с (2S,3S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-3-олгидрохлоридом (30.9 мг, 201 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (120 мкл, 700 мкмоль) и перемешивали в течение 12 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 75 мг целевого соединения (81% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.98$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 599 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.46), -0.008 (11.75), 0.008 (11.23), 0.146 (1.43), 1.386 (12.95), 1.403 (13.01), 1.953 (3.41), 1.970 (3.44), 2.328 (1.14), 2.367 (0.42), 2.670 (1.17), 2.711 (0.42), 3.481 (3.05), 4.272 (2.50), 4.964 (0.62), 4.986 (1.10), 5.006 (1.33), 5.028 (1.30), 5.051 (1.14), 5.072 (0.58), 5.185 (2.82), 7.531 (2.89), 7.552 (5.16), 7.569 (2.86), 7.976 (7.30), 8.008 (7.08), 8.032 (0.42), 8.848 (16.00), 10.446 (5.71), 10.470 (5.52).

Пример 195.

7-[4,4-бис-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50.0 мг, 99.1 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с пиперидин-4,4-диилдиметанолгидрохлоридом (20.8 мг, 95% чистоты, 109 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (78 мкл, 450 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 36 мг целевого соединения (59% теор. вых., чистота 99%).

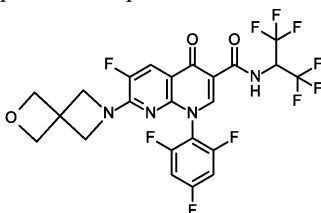
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 614 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.364 (0.66), 1.378 (1.01), 1.393 (0.69), 3.278 (1.57), 3.291

(1.64), 3.312 (16.00), 3.529 (0.79), 4.413 (0.47), 4.427 (1.05), 4.440 (0.47), 8.061 (0.74), 8.095 (0.72), 8.636 (0.86), 8.642 (0.82), 8.958 (1.64), 11.226 (0.46), 11.251 (0.44).

Пример 196.

6-Фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



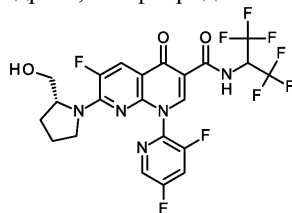
7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (100 мг, 100% чистоты, 192 мкмоль) поместили в 2.1 мл ДМФ, смешали с этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (1:2) (71.8 мг, 249 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (120 мкл, 670 мкмоль) и перемешивали в течение 18 ч при 55°C. Реакционный раствор оставили на выходные при комнатной температуре. Затем очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и выпарили. Получили 89 мг целевого соединения (79% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.31$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.33), 0.008 (2.26), 4.656 (16.00), 6.297 (0.41), 6.316 (0.57), 6.339 (0.61), 7.556 (1.64), 7.578 (2.94), 7.600 (1.63), 8.020 (2.85), 8.049 (2.83), 8.965 (4.77), 11.258 (1.92), 11.284 (1.84).

Пример 197.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



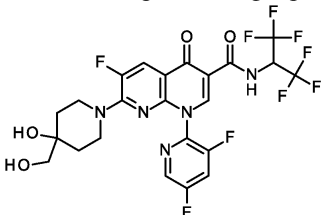
7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50.0 мг, 99.1 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ смешали с (2R)-пирролидин-2-илметанолом (11 мкл, 99% чистоты, 110 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (60 мкл, 350 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили, очистили от растворителя и лиофилизировали. Получили 30 мг (52% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.17$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 570 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.37), 0.146 (1.76), 1.820 (7.75), 1.934 (7.70), 2.328 (2.31), 2.670 (2.69), 2.711 (0.66), 3.160 (2.09), 3.576 (1.54), 4.710 (1.43), 6.309 (2.91), 6.328 (4.23), 6.352 (4.40), 6.369 (2.97), 8.021 (10.28), 8.054 (10.17), 8.284 (2.97), 8.309 (3.30), 8.335 (3.68), 8.353 (1.87), 8.557 (1.87), 8.612 (16.00), 8.939 (11.22), 8.954 (9.68), 11.287 (12.70), 11.312 (12.10).

Пример 198.

1-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-Хлор-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50.0 мг, 99.1 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-олгидрохлоридом (19.2 мг, 95% чистоты, 109 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (78 мкл, 450 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацето-

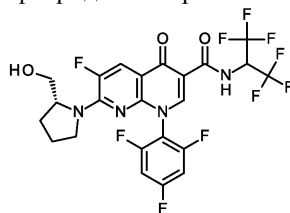
нитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и очистили от растворителя. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле (растворитель: дихлорметан после этилового эфира уксусной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединили, выпарили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 22.3 мг (37% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.02$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 600 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.70), -0.008 (6.17), 0.008 (5.68), 0.146 (0.70), 1.235 (0.55), 1.284 (0.76), 1.298 (1.40), 1.312 (1.56), 1.347 (3.39), 1.383 (2.11), 1.491 (1.10), 1.524 (1.89), 1.543 (1.89), 1.566 (1.92), 1.598 (0.89), 2.041 (1.13), 2.328 (1.01), 2.366 (0.43), 2.670 (1.13), 2.710 (0.52), 3.147 (10.11), 3.162 (10.20), 3.233 (1.01), 3.266 (2.08), 3.912 (2.81), 4.329 (12.64), 4.564 (2.93), 4.578 (6.81), 4.592 (2.96), 6.318 (0.98), 6.343 (1.50), 6.360 (1.59), 6.379 (1.04), 8.076 (7.76), 8.110 (7.60), 8.354 (1.74), 8.360 (2.05), 8.382 (3.11), 8.399 (1.92), 8.405 (2.02), 8.638 (8.98), 8.645 (8.52), 8.969 (16.00), 11.212 (5.31), 11.238 (5.07).

Пример 199.

6-Фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



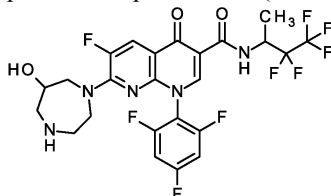
7-Хлор-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50.0 мг, 95.8 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ, смешали с (2R)-пирролидин-2-илметанолом (11 мкл, 99% чистоты, 110 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламино (58 мкл, 340 мкмоль) и перемешивали в течение 8 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили и очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и очистили от растворителя. Остаток еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта объединили и очистили от растворителя. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат-циклогексан-градиент). После выпаривания остаток еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% муравьиной кислоты). Фракции, содержащие продукт, объединили, выпарили и в течение ночи лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 14.2 мг (25% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.27$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 587 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.99), 0.146 (0.93), 1.821 (3.92), 1.933 (3.51), 2.328 (1.13), 2.367 (0.90), 2.670 (1.25), 2.711 (0.87), 3.346 (1.19), 3.603 (0.64), 4.641 (0.64), 6.299 (1.39), 6.317 (2.03), 6.341 (2.15), 6.360 (1.36), 7.518 (1.74), 7.540 (6.68), 7.563 (6.85), 7.587 (1.92), 8.020 (8.68), 8.052 (8.57), 8.974 (16.00), 11.291 (6.45), 11.316 (6.16).

Пример 200.

6-Фтор-7-[6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



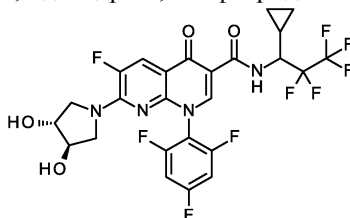
1,4-Диазепан-6-олдигидробромид (37.6 мг, 135 мкмоль) поместили в 0.26 мл ДМФ и N,N-диизопропилэтиламин (170 мкл, 970 мкмоль). 7-хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры) (100 мг, 193 мкмоль) растворили в 0.79 мл ДМФ и медленно по каплям добавили к первой смеси и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом, водой и трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 37 мг целевого соединения (32% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.43$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 598 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.01), -0.008 (8.78), 0.008 (8.35), 0.146 (1.01), 0.853 (0.86), 1.234 (1.21), 1.387 (11.18), 1.404 (11.23), 2.156 (0.61), 2.328 (1.59), 2.366 (0.56), 2.570 (3.81), 2.670 (4.29), 2.697 (1.59), 3.627 (1.89), 3.854 (1.84), 3.878 (1.67), 4.729 (1.49), 4.989 (0.98), 5.010 (1.09), 5.033 (1.14), 5.754 (11.43), 7.541 (3.56), 7.547 (3.63), 7.564 (4.21), 7.584 (1.51), 7.993 (7.97), 8.027 (7.80), 8.868 (16.00), 10.414 (4.90), 10.438 (4.79).

Пример 201.

*N*-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



7-Хлор-*N*-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1) (100 мг, 184 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ. Добавили (3*R*,4*R*)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (30.8 мг, 221 мкмоль), смешали с *N,N*-диизопропилэтиламином (160 мкл, 920 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 103 мг целевого соединения (90% теор. вых., чистота 98%).

Энантиомер 1: *ee* >97%.

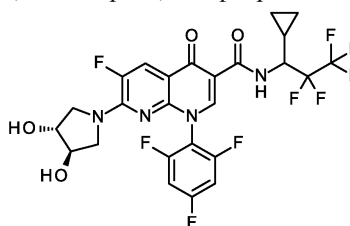
$R_t = 7.703$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; 1 мл/мин, 30°C; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.06$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 611 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.56), -0.008 (4.36), 0.008 (4.16), 0.146 (0.52), 0.308 (0.79), 0.320 (1.84), 0.332 (2.92), 0.345 (3.15), 0.357 (2.45), 0.369 (1.11), 0.486 (0.86), 0.497 (2.37), 0.509 (3.34), 0.521 (2.94), 0.533 (2.22), 0.545 (1.02), 0.566 (1.01), 0.576 (1.14), 0.587 (2.39), 0.599 (2.71), 0.609 (2.26), 0.620 (1.96), 0.633 (1.13), 0.650 (1.29), 0.670 (2.35), 0.683 (2.68), 0.696 (2.09), 0.717 (0.67), 1.207 (0.50), 1.219 (1.14), 1.227 (1.75), 1.240 (2.91), 1.249 (2.16), 1.260 (2.69), 1.272 (1.47), 1.281 (0.95), 2.328 (0.94), 2.367 (0.61), 2.670 (0.98), 2.711 (0.58), 3.066 (1.02), 3.700 (1.05), 3.906 (2.19), 4.022 (1.54), 4.434 (0.67), 4.457 (1.66), 4.479 (2.15), 4.501 (2.09), 4.522 (1.69), 4.545 (0.63), 5.202 (4.77), 7.556 (3.48), 7.577 (6.29), 7.597 (3.48), 8.011 (9.15), 8.043 (8.99), 8.838 (16.00), 10.542 (6.29), 10.566 (6.04).

Пример 202.

*N*-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-7-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



7-Хлор-*N*-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (100 мг, 184 мкмоль) поместили в 1 мл ДМФ. Добавили (3*R*,4*R*)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (30.8 мг, 221 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (160 мкл, 920 мкмоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 105 мг целевого соединения (92% теор. вых., чистота 98%).

Энантиомер 2: *ee* >96.5%.



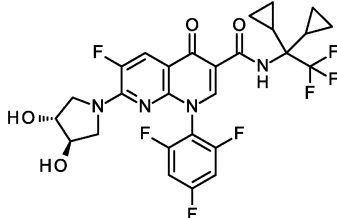
$R_t = 6.54$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; 1 мл/мин, 30°C; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.06$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 611$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.68), 0.146 (0.64), 0.308 (0.75), 0.321 (1.88), 0.333 (2.90), 0.345 (3.19), 0.357 (2.48), 0.369 (1.09), 0.487 (0.83), 0.499 (2.31), 0.511 (3.27), 0.523 (2.86), 0.534 (2.19), 0.547 (1.02), 0.566 (0.95), 0.588 (2.37), 0.600 (2.70), 0.609 (2.25), 0.621 (1.97), 0.634 (1.13), 0.650 (1.24), 0.671 (2.36), 0.684 (2.66), 0.696 (2.08), 0.718 (0.67), 1.206 (0.50), 1.227 (1.70), 1.239 (2.83), 1.249 (2.23), 1.260 (2.64), 1.271 (1.51), 1.293 (0.42), 2.328 (0.94), 2.367 (0.42), 2.671 (0.99), 2.710 (0.41), 3.074 (1.03), 3.691 (1.09), 3.903 (2.19), 4.017 (1.59), 4.432 (0.64), 4.455 (1.67), 4.477 (2.14), 4.498 (2.12), 4.520 (1.69), 4.544 (0.63), 5.203 (5.43), 7.555 (4.56), 7.577 (8.29), 7.598 (4.45), 8.012 (8.76), 8.044 (8.61), 8.838 (16.00), 10.543 (6.02), 10.568 (5.80).

Пример 203.

N-(1,1-Дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



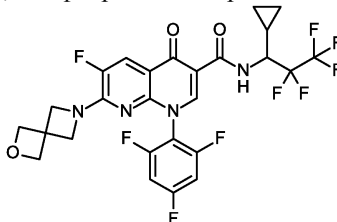
7-Хлор-N-(1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (70.0 мг, 131 мкмоль) поместили в 0.7 мл ДМФ. Добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (22.0 мг, 157 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (110 мкл, 660 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 71 мг целевого соединения (88% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 601$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (5.38), 0.008 (4.77), 0.146 (0.65), 0.458 (1.16), 0.469 (2.08), 0.481 (3.81), 0.493 (4.94), 0.505 (5.07), 0.516 (3.30), 0.527 (2.52), 0.552 (1.70), 0.564 (3.47), 0.578 (4.05), 0.586 (5.38), 0.600 (4.90), 0.608 (3.68), 0.622 (4.87), 0.633 (4.05), 0.645 (5.89), 0.658 (4.94), 0.672 (1.97), 0.685 (2.55), 0.699 (4.87), 0.710 (5.55), 0.723 (4.26), 0.733 (2.72), 0.747 (1.02), 1.175 (0.65), 1.518 (1.60), 1.533 (3.51), 1.540 (3.74), 1.553 (6.26), 1.567 (3.51), 1.574 (3.17), 1.589 (1.36), 1.988 (1.16), 2.086 (5.69), 2.328 (1.09), 2.367 (0.71), 2.670 (1.23), 2.711 (0.78), 3.072 (0.95), 3.684 (1.02), 3.901 (2.04), 4.021 (1.67), 5.198 (4.36), 5.754 (3.34), 7.553 (3.88), 7.575 (6.98), 7.595 (3.91), 8.034 (9.12), 8.066 (8.99), 8.776 (16.00), 9.878 (11.85).

Пример 204.

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



7-Хлор-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1) (150 мг, 276 мкмоль) поместили в 1.5 мл ДМФ, смешали с N,N-диизопропилэтиламином (480 мкл, 2.8 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (59.6 мг, 207 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 160 мг целевого соединения (94% теор. вых., чистота 98%).

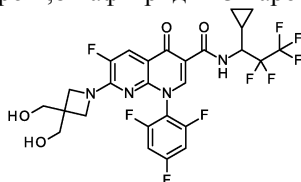
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 607$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.97), -0.008 (7.80), 0.146 (0.88), 0.310 (0.64), 0.323

(0.97), 0.335 (0.97), 0.346 (0.82), 0.493 (0.74), 0.504 (1.09), 0.517 (0.92), 0.528 (0.70), 0.580 (0.80), 0.593 (0.86), 0.680 (0.88), 1.222 (0.58), 1.234 (1.01), 1.254 (0.88), 2.073 (9.20), 2.327 (1.58), 2.366 (0.74), 2.670 (1.58), 2.710 (0.74), 4.272 (0.43), 4.446 (0.70), 4.468 (0.86), 4.489 (0.82), 4.511 (0.64), 4.655 (16.00), 7.541 (1.70), 7.563 (3.25), 7.585 (1.73), 7.999 (2.88), 8.027 (2.85), 8.833 (5.07), 10.507 (1.95), 10.531 (1.91).

Пример 205.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



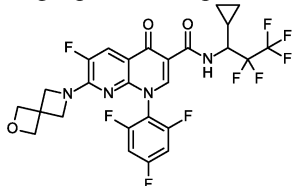
Трифторуксусную кислоту (1.5 мл, 20 ммоль), смешали с 1.5 мл воды и 1.5 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Всего получили 115 мг целевого соединения (73% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 625 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.47), 0.146 (0.44), 0.304 (0.53), 0.316 (1.31), 0.328 (2.04), 0.340 (2.20), 0.352 (1.72), 0.365 (0.74), 0.483 (0.59), 0.495 (1.58), 0.507 (2.26), 0.519 (1.97), 0.531 (1.51), 0.542 (0.72), 0.563 (0.67), 0.585 (1.65), 0.597 (1.87), 0.607 (1.59), 0.618 (1.38), 0.630 (0.76), 0.648 (0.85), 0.669 (1.65), 0.682 (1.90), 0.694 (1.43), 0.715 (0.46), 1.223 (1.12), 1.235 (1.99), 1.245 (1.56), 1.256 (1.80), 1.268 (1.01), 2.329 (0.50), 2.671 (0.54), 3.475 (15.57), 3.488 (16.00), 4.131 (1.02), 4.425 (0.49), 4.448 (1.17), 4.470 (1.51), 4.492 (1.47), 4.514 (1.19), 4.537 (0.49), 4.838 (4.89), 4.851 (11.09), 4.864 (4.84), 7.532 (3.57), 7.554 (6.85), 7.576 (3.60), 7.971 (5.68), 8.000 (5.62), 8.814 (10.62), 10.540 (4.12), 10.564 (3.97).

Пример 206.

N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



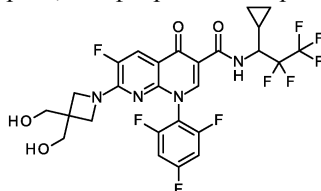
7-Хлор-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (150 мг, 276 мкмоль) поместили в 1.5 мл ДМФ, смешали с N,N-диизопропилэтиламином (480 мкл, 2.8 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (59.6 мг, 207 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Получили 155 мг целевого соединения (91% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 607 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.311 (0.62), 0.323 (0.97), 0.335 (1.03), 0.347 (0.80), 0.494 (0.75), 0.505 (1.08), 0.517 (0.94), 0.529 (0.72), 0.580 (0.79), 0.592 (0.89), 0.601 (0.73), 0.613 (0.63), 0.646 (0.40), 0.667 (0.77), 0.680 (0.88), 0.692 (0.68), 1.222 (0.54), 1.234 (0.98), 1.245 (0.72), 1.255 (0.87), 1.267 (0.48), 2.073 (6.92), 4.423 (0.41), 4.447 (0.70), 4.468 (0.86), 4.490 (0.81), 4.512 (0.64), 4.656 (16.00), 7.541 (1.69), 7.563 (3.20), 7.585 (1.69), 7.999 (2.70), 8.028 (2.69), 8.833 (4.83), 10.508 (1.95), 10.532 (1.89).

Пример 207.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-[1-циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



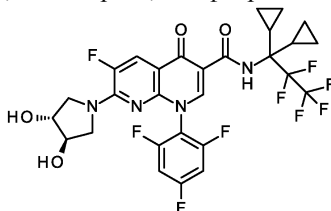
N-[1-Циклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил]-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (145 мг, 239 мкмоль) поместили в 1.5 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 1.5 мл воды и 1.5 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Всего получили 109 мг целевого соединения (72% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.99$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 625$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.39), -0.008 (10.57), 0.008 (10.54), 0.146 (1.26), 0.315 (1.31), 0.327 (2.02), 0.339 (2.27), 0.351 (1.72), 0.364 (0.76), 0.494 (1.61), 0.506 (2.27), 0.518 (1.97), 0.530 (1.58), 0.562 (0.68), 0.585 (1.64), 0.597 (1.88), 0.606 (1.56), 0.616 (1.37), 0.630 (0.76), 0.648 (0.85), 0.668 (1.64), 0.681 (1.91), 0.693 (1.47), 1.222 (1.17), 1.235 (2.13), 1.244 (1.56), 1.255 (1.86), 1.267 (1.01), 2.328 (1.50), 2.367 (0.98), 2.670 (1.31), 2.710 (0.82), 3.473 (15.78), 3.486 (16.00), 4.138 (1.01), 4.424 (0.46), 4.448 (1.17), 4.470 (1.53), 4.492 (1.50), 4.512 (1.15), 4.536 (0.49), 4.836 (5.16), 4.850 (11.96), 4.863 (5.00), 7.531 (3.88), 7.553 (7.18), 7.575 (3.74), 7.970 (6.53), 7.999 (6.39), 8.813 (11.85), 10.539 (4.31), 10.563 (4.01).

Пример 208.

N-(1,1-Дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



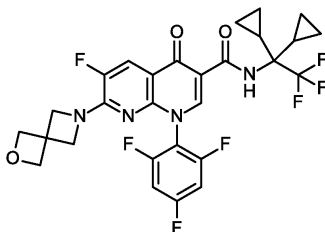
7-Хлор-N-(1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (65.0 мг, 111 мкмоль) поместили в 0.61 мл ДМФ. Добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (18.6 мг, 134 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мкл, 560 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавили этилацетатом и дважды экстрагировали водой и промыли насыщенным, водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью толстослойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол: 30/1). Получили 39 мг целевого соединения (52% теор. вых., чистота 97%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.11$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 651$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.39), -0.008 (11.73), 0.146 (1.28), 0.458 (1.22), 0.481 (3.72), 0.494 (5.46), 0.507 (4.88), 0.516 (3.66), 0.530 (2.18), 0.573 (1.63), 0.585 (3.57), 0.607 (5.78), 0.621 (5.05), 0.642 (5.31), 0.653 (4.70), 0.665 (6.04), 0.678 (4.62), 0.746 (2.09), 0.759 (4.73), 0.771 (5.69), 0.782 (4.94), 0.795 (3.37), 1.236 (0.41), 1.583 (1.57), 1.603 (4.07), 1.618 (6.21), 1.633 (3.80), 1.652 (1.34), 2.328 (1.48), 2.367 (1.02), 2.670 (1.48), 2.711 (0.96), 2.731 (2.90), 2.891 (3.72), 3.069 (1.13), 3.692 (1.13), 3.902 (2.38), 4.017 (1.66), 5.202 (4.79), 7.551 (4.24), 7.573 (7.64), 7.594 (4.18), 7.952 (0.46), 8.036 (9.03), 8.068 (8.94), 8.781 (16.00), 9.849 (11.73).

Пример 209.

N-(1,1-Дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-Хлор-N-(1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (110 мг, 206 мкмоль) поместили в 1.1 мл ДМФ и смешали с N,N-диизопропилэтиламином (360 мкл, 2.1 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (44.6 мг, 155 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18

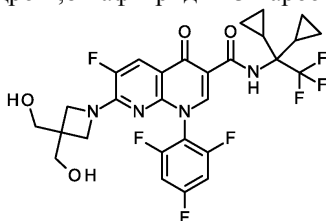
колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 103 мг целевого соединения (83% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.24$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 597 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.29), 0.467 (0.73), 0.477 (1.28), 0.489 (1.66), 0.501 (1.73), 0.512 (1.08), 0.523 (0.83), 0.549 (0.55), 0.561 (1.16), 0.575 (1.38), 0.583 (1.83), 0.597 (2.14), 0.612 (1.47), 0.621 (1.72), 0.635 (2.11), 0.648 (1.72), 0.661 (0.65), 0.674 (0.87), 0.688 (1.65), 0.699 (1.84), 0.711 (1.41), 0.723 (0.91), 1.157 (0.53), 1.175 (1.07), 1.193 (0.55), 1.234 (0.46), 1.511 (0.59), 1.526 (1.23), 1.533 (1.33), 1.547 (2.25), 1.561 (1.23), 1.568 (1.10), 1.582 (0.48), 1.989 (1.96), 4.021 (0.56), 4.039 (0.57), 4.653 (16.00), 7.540 (1.63), 7.562 (3.02), 7.584 (1.63), 8.022 (2.63), 8.052 (2.62), 8.774 (4.75), 9.847 (3.87).

Пример 210.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-(1,1-дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



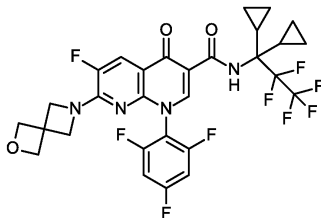
N-(1,1-Дициклопропил-2,2,2-трифторэтил)-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (101 мг, 169 мкмоль) поместили в 1.1 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 1.1 мл воды и 1.1 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 73 мг целевого соединения (69% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.04$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 615 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.53), -0.008 (5.14), 0.008 (3.74), 0.146 (0.41), 0.477 (2.86), 0.490 (3.72), 0.501 (3.85), 0.523 (2.02), 0.549 (1.30), 0.560 (2.71), 0.575 (3.25), 0.583 (4.07), 0.597 (4.09), 0.617 (3.56), 0.638 (4.71), 0.651 (3.83), 0.664 (1.54), 0.679 (1.91), 0.693 (3.58), 0.704 (4.17), 0.716 (3.19), 0.727 (2.12), 1.233 (0.56), 1.398 (0.74), 1.513 (1.40), 1.528 (3.00), 1.535 (3.25), 1.549 (5.10), 1.563 (2.94), 1.570 (2.49), 1.584 (1.01), 2.073 (0.82), 2.328 (1.36), 2.366 (0.60), 2.670 (1.15), 2.710 (0.43), 3.472 (15.94), 3.485 (16.00), 4.119 (1.05), 4.834 (4.67), 4.847 (11.54), 4.861 (4.71), 7.530 (4.15), 7.551 (7.26), 7.573 (4.17), 7.992 (8.12), 8.021 (7.88), 8.752 (14.09), 9.875 (9.11).

Пример 211.

N-(1,1-Дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



7-Хлор-N-(1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (100 мг, 171 мкмоль) поместили в 0.93 мл ДМФ и смешали с N,N-диизопропилэтиламином (300 мкл, 1.7 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (37.0 мг, 128 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 78 мг целевого соединения (70% теор. вых.,

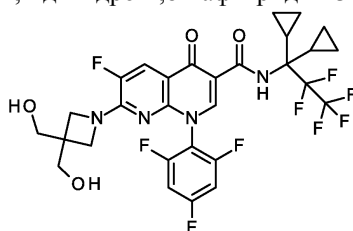
чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.29$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 647$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.66), -0.023 (0.56), -0.008 (5.12), 0.008 (4.77), 0.146 (0.63), 0.476 (1.08), 0.489 (1.56), 0.503 (1.47), 0.524 (0.69), 0.569 (0.47), 0.581 (1.08), 0.603 (1.73), 0.617 (1.90), 0.628 (1.56), 0.640 (1.72), 0.654 (1.83), 0.666 (1.34), 0.733 (0.65), 0.747 (1.38), 0.759 (1.65), 0.769 (1.41), 0.783 (0.97), 1.175 (0.44), 1.234 (0.81), 1.575 (0.48), 1.596 (1.18), 1.611 (1.90), 1.625 (1.10), 1.988 (0.81), 2.328 (0.74), 2.366 (0.55), 2.523 (1.79), 2.665 (0.58), 2.670 (0.79), 2.710 (0.54), 4.653 (16.00), 7.538 (1.67), 7.559 (3.03), 7.581 (1.69), 8.025 (3.04), 8.054 (2.96), 8.777 (5.19), 9.818 (3.56).

Пример 212.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-(1,1-дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



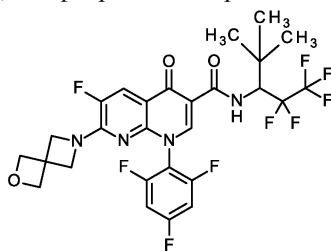
N-(1,1-Дициклопропил-2,2,3,3,3-пентафторпропил)-6-фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (75.0 мг, 116 мкмоль) поместили в 0.73 мл трифторуксусной кислоты, смешали с 0.73 мл воды и 0.73 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 44 мг целевого соединения (56% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.16$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 665$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.64), -0.008 (5.04), 0.008 (4.74), 0.146 (0.55), 0.491 (3.45), 0.504 (3.22), 0.526 (1.41), 0.582 (2.36), 0.604 (3.62), 0.618 (3.82), 0.645 (3.27), 0.658 (3.89), 0.671 (2.90), 0.752 (2.98), 0.764 (3.70), 0.776 (3.18), 1.235 (0.62), 1.599 (2.63), 1.614 (4.19), 1.627 (2.53), 2.328 (1.31), 2.368 (0.64), 2.670 (1.41), 2.710 (0.52), 3.471 (15.83), 3.484 (16.00), 4.132 (1.04), 4.835 (5.06), 4.849 (12.18), 4.862 (4.99), 7.528 (3.94), 7.551 (6.85), 7.572 (3.84), 7.995 (7.42), 8.024 (7.12), 8.757 (13.07), 9.846 (7.81).

Пример 213.

6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



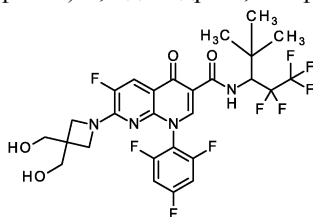
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1) (150 мг, 268 мкмоль) поместили в 1.5 мл ДМФ и смешали с N,N-диизопропилэтиламином (470 мкл, 2.7 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (57.9 мг, 201 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 123 мг целевого соединения (72% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.31$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 623$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.102 (16.00), 4.657 (10.77), 4.678 (0.51), 4.708 (0.42), 4.753 (0.44), 4.780 (0.42), 7.539 (1.26), 7.561 (2.36), 7.583 (1.24), 8.032 (2.26), 8.061 (2.18), 8.856 (4.05), 10.687 (1.25), 10.713 (1.19).

Пример 214.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



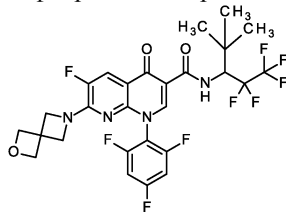
6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1) (120 мг, 98% чистоты, 189 мкмоль) смешали с 1.6 мл ацетонитрила, 1.6 мл воды и 1.6 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Всего получили 102 мг целевого соединения (83% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 641$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.02), 0.008 (0.91), 1.104 (16.00), 2.328 (0.56), 2.670 (0.54), 3.472 (5.03), 3.486 (5.11), 4.680 (0.43), 4.707 (0.43), 4.754 (0.46), 4.780 (0.45), 4.839 (1.68), 4.853 (4.05), 4.866 (1.67), 7.530 (1.27), 7.552 (2.42), 7.574 (1.30), 8.004 (2.43), 8.033 (2.39), 8.837 (4.32), 10.716 (1.34), 10.742 (1.24).

Пример 215.

6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



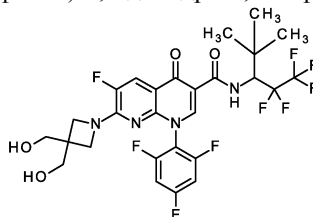
7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (150 мг, 268 мкмоль) поместили в 1.5 мл ДМФ и смешали с N,N-диизопропилэтиламином (470 мкл, 2.7 ммоль) и этандикислотой-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном (1:2) (57.9 мг, 201 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 122 мг целевого соединения (72% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.31$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 623$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.52), 1.102 (16.00), 2.524 (0.75), 4.656 (10.99), 4.678 (0.52), 4.706 (0.46), 4.752 (0.45), 4.778 (0.43), 7.539 (1.20), 7.561 (2.29), 7.583 (1.22), 8.032 (2.18), 8.061 (2.14), 8.856 (3.81), 10.686 (1.28), 10.713 (1.22).

Пример 216.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



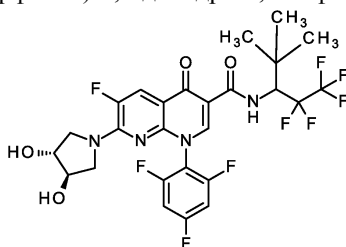
6-Фтор-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (120 мг, 98% чистоты, 189 мкмоль) смешали с 1.6 мл ацетонитрила, 1.6 мл воды и 1.6 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение 5 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонки RP18, растворитель: ацетонитрил/вода -градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Всего получили 97 мг целевого соединения (79% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 641$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.78), 0.008 (0.79), 1.105 (16.00), 3.473 (5.01), 3.486 (5.13), 4.681 (0.40), 4.707 (0.41), 4.754 (0.42), 4.781 (0.42), 4.839 (1.70), 4.853 (4.02), 4.866 (1.66), 7.530 (1.22), 7.552 (2.31), 7.574 (1.21), 8.004 (2.16), 8.033 (2.10), 8.838 (3.89), 10.716 (1.29), 10.742 (1.23).

Пример 217.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1) (100 мг, 179 мкмоль) поместили в 0.97 мл ДМФ. Добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (29.9 мг, 214 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 890 мкмоль) и перемешивали смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: изократический: дихлорметан/метанол = 50/1). Получили 69 мг целевого соединения (60% теор. вых., чистота 98%).

Энантиомер 1: de >88%.

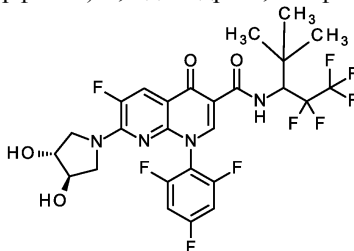
$R_t = 5.356$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; 1 мл/мин, 70°C; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.12$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 627$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.17), 0.008 (0.96), 1.109 (16.00), 2.523 (0.73), 3.903 (0.47), 4.761 (0.41), 4.787 (0.41), 5.205 (0.97), 7.554 (0.90), 7.576 (1.58), 7.596 (0.88), 8.044 (2.11), 8.076 (2.07), 8.861 (3.54), 10.720 (1.27), 10.747 (1.22).

Пример 218.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафтор-4,4-диметилпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2) (100 мг, 179 мкмоль) поместили в 0.97 мл ДМФ. Добавили (3R,4R)-пирролидин-3,4-диолгидрохлорид (29.9 мг, 214 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 890 мкмоль) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с водой/ацетонитрилом/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной

кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и небольшом количестве метанола и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью силикагеля (растворитель: изократический: дихлорметан/метанол = 50/1). Получили 72 мг целевого соединения (63% теор. вых., чистота 98%).

Энантиомер 2:  $de > 88.5\%$ .

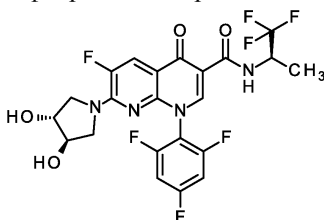
$R_t = 4.677$  мин [Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×4.6 мм; 1 мл/мин, 70°C; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм].

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.11$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 627 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.06), 0.008 (0.99), 1.109 (16.00), 2.074 (0.44), 2.523 (0.76), 3.912 (0.47), 4.713 (0.41), 4.760 (0.42), 4.788 (0.41), 5.208 (1.00), 7.554 (0.82), 7.575 (1.47), 7.595 (0.79), 8.044 (2.15), 8.076 (2.10), 8.861 (3.89), 10.720 (1.28), 10.746 (1.21).

Пример 219.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



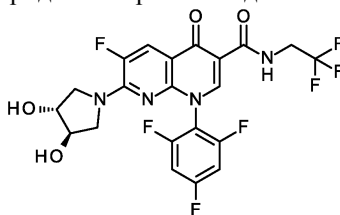
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 228 мкмоль) поместили в 1.0 мл ДМФ, смешали с НАТУ (95.2 мг, 250 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 910 мкмоль) и добавили (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-аамин (25 мкл, 250 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 74 мг целевого соединения (60% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 535 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.06), 0.008 (2.77), 1.365 (15.90), 1.383 (16.00), 2.328 (0.77), 2.366 (0.83), 2.670 (0.83), 2.710 (0.77), 3.068 (0.77), 3.690 (0.81), 3.899 (1.79), 4.009 (1.19), 4.861 (1.19), 4.881 (1.83), 4.902 (1.85), 4.921 (1.15), 4.939 (0.42), 5.196 (3.96), 7.556 (3.94), 7.578 (7.04), 7.599 (3.87), 7.988 (7.81), 8.020 (7.73), 8.837 (13.58), 10.382 (5.10), 10.405 (4.90).

Пример 220.

7-(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (80.0 мг, 182 мкмоль) поместили в 1.4 мл ДМФ, смешали с НАТУ (83.1 мг, 219 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (140 мкл, 820 мкмоль) и добавили 2,2,2-трифторэтанамина (21.6 мг, 219 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток очистили с помощью толстой-слойной хроматографии (растворитель: дихлорметан/метанол = 10/1). Получили 34 мг целевого соединения (35% теор. вых., чистота 98%).

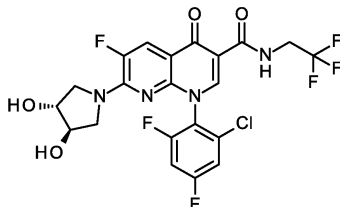


ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.83$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 521 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.074 (1.03), 2.328 (0.64), 2.367 (0.59), 2.670 (0.55), 2.711 (0.56), 3.058 (0.83), 3.677 (0.89), 3.902 (1.78), 4.192 (1.23), 4.217 (3.82), 4.233 (4.22), 4.241 (3.96), 4.257 (3.78), 4.282 (1.17), 5.196 (5.02), 7.556 (3.74), 7.578 (6.60), 7.599 (3.65), 7.995 (8.81), 8.026 (8.46), 8.838 (16.00), 10.299 (2.67), 10.316 (5.50), 10.332 (2.37).

Пример 221.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (смесь атропоизомеров) (326 мг, 715 мкмоль) поместили в 3.1 мл ДМФ, смешали с НАТУ (299 мг, 787 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (500 мкл, 2.9 ммоль) и добавили 2,2,2-трифторэтанамина (62 мкл, 790 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 200 мг целевого соединения (49% теор. вых., чистота 95%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.59$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.90), 0.008 (1.89), 2.073 (6.60), 2.328 (0.43), 2.366 (0.46), 2.670 (0.51), 2.710 (0.49), 3.014 (0.51), 3.228 (0.52), 3.692 (0.57), 3.897 (1.15), 4.011 (0.80), 4.192 (0.87), 4.216 (2.57), 4.233 (2.83), 4.241 (2.64), 4.257 (2.58), 4.282 (0.79), 5.196 (3.43), 5.754 (16.00), 7.685 (0.54), 7.692 (0.86), 7.702 (0.91), 7.708 (0.98), 7.716 (1.72), 7.725 (1.81), 7.731 (1.85), 7.738 (2.30), 7.748 (2.06), 7.762 (1.52), 7.998 (5.32), 8.030 (5.29), 8.788 (10.64), 10.315 (1.72), 10.331 (3.64), 10.347 (1.65).

Пример 222.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

197 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 1: 84 мг (99% стереохимической чистоты)

$R_t = 10.527$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонки Daicel® Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола + 0.2% DEA; индикация: 235 нм].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.59$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.86), 0.008 (0.79), 2.073 (16.00), 2.328 (0.48), 2.670 (0.47), 3.896 (0.71), 4.192 (0.56), 4.216 (1.54), 4.233 (1.68), 4.241 (1.55), 4.257 (1.50), 4.282 (0.44), 5.195 (1.82), 7.685 (0.64), 7.691 (0.96), 7.708 (1.10), 7.715 (1.58), 7.738 (2.03), 7.763 (1.24), 7.999 (3.81), 8.030 (3.71), 8.788 (8.47), 10.315 (1.09), 10.332 (2.20), 10.348 (0.96).

Пример 223.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

197 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 2: 84 мг (99% стереохимической чистоты)

$R_t = 13.695$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонки Daicel® Chiralpak IA, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% н-гептана/20% изопропанола + 0.2% DEA; индикация: 235 нм].

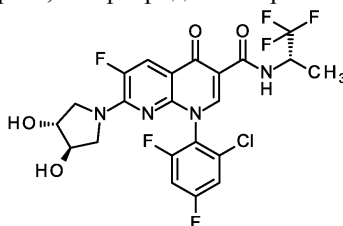
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.59$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 537 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.69), 2.073 (16.00), 2.328 (0.42), 2.670 (0.40), 3.902

(0.66), 4.192 (0.49), 4.216 (1.51), 4.233 (1.61), 4.241 (1.49), 4.257 (1.48), 4.281 (0.45), 5.196 (2.26), 7.695 (0.64), 7.702 (0.93), 7.717 (0.95), 7.725 (2.09), 7.730 (1.75), 7.740 (1.30), 7.751 (1.78), 7.761 (0.81), 7.998 (3.70), 8.030 (3.57), 8.789 (8.25), 10.315 (1.05), 10.331 (2.13), 10.347 (0.95).

Пример 224.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (смесь атропоизомеров) (200 мг, 439 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с НАТУ (184 мг, 483 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (310 мкл, 1.8 ммоль) и добавили (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (48 мкл, 480 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с водой и быстро размешали. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 240 мг целевого соединения (97% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.936 (16.00), 0.951 (15.00), 1.364 (9.71), 1.370 (9.62), 1.382 (9.80), 2.327 (1.73), 2.366 (1.96), 2.409 (2.10), 2.669 (1.69), 2.690 (5.70), 2.710 (1.60), 2.961 (1.78), 3.889 (1.73), 4.880 (2.05), 5.196 (4.88), 7.715 (2.23), 7.749 (3.69), 7.993 (7.79), 8.025 (7.52), 8.790 (11.94), 10.401 (4.06), 10.425 (4.33).

Пример 225.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

238 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 45°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 1: 82 мг (>99% стереохимической чистоты).

$R_t = 5.024$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 75% изогексана/25% 2-пропанола; детекция: 220 нм; 30°C].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.71$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.60), 0.008 (2.07), 1.365 (15.87), 1.382 (16.00), 2.328 (0.50), 2.670 (0.58), 2.710 (0.44), 3.008 (0.82), 3.226 (0.85), 3.685 (0.85), 3.897 (1.62), 4.007 (1.21), 4.842 (0.45), 4.861 (1.19), 4.880 (1.79), 4.901 (1.84), 4.920 (1.18), 4.939 (0.42), 5.196 (4.26), 7.684 (1.46), 7.691 (2.04), 7.707 (2.51), 7.714 (3.53), 7.730 (1.57), 7.738 (4.02), 7.749 (2.24), 7.765 (2.80), 7.771 (1.97), 7.994 (7.83), 8.026 (7.66), 8.790 (15.94), 10.404 (5.16), 10.427 (4.94).

Пример 226.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

238 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralcel OX-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептана/25% изопропанола; поток 15 мл/мин; температура: 45°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 2: 97 мг (>99% стереохимической чистоты).

$R_t = 5.970$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak OX-H, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 75% изогексана/25% 2-пропанола; детекция: 220 нм; 30°C].

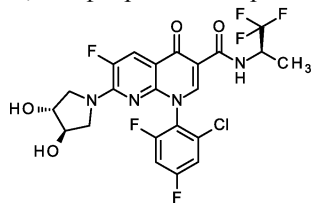
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.15), 0.008 (1.11), 1.371 (15.90), 1.388 (16.00), 3.040 (0.78), 3.214 (0.79), 3.687 (0.79), 3.892 (1.56), 4.007 (1.16), 4.842 (0.43), 4.861 (1.15), 4.881 (1.74), 4.901 (1.80), 4.920 (1.14), 4.938 (0.40), 5.197 (5.26), 7.696 (1.32), 7.703 (2.00), 7.719 (2.02), 7.726 (5.20), 7.740 (2.37), 7.750 (4.75), 7.761 (1.73), 7.993 (7.49), 8.025 (7.38), 8.788 (14.24), 10.401 (5.13), 10.425 (4.92).

Пример 227.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-

1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (смесь атропоизомеров) (200 мг, 439 мкмоль) поместили в 1.9 мл ДМФ, смешали с НАТУ (184 мг, 483 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламином (310 мкл, 1.8 ммоль) и добавили (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (48 мкл, 480 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с водой и быстро размешали. Твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровали и высушили в высоком вакууме. Получили 237 мг целевого соединения (96% теор. вых., чистота 98%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.936 (16.00), 0.951 (14.58), 1.369 (6.83), 1.382 (6.68), 2.327 (0.76), 2.366 (0.73), 2.410 (2.10), 2.427 (2.17), 2.671 (0.62), 2.690 (1.63), 2.709 (0.51), 2.945 (1.23), 2.961 (1.57), 2.978 (1.45), 3.695 (0.70), 3.897 (1.41), 4.861 (0.87), 4.880 (1.32), 4.899 (1.29), 5.194 (3.33), 7.717 (1.99), 7.741 (2.83), 7.992 (3.63), 8.024 (3.64), 8.788 (6.15), 10.401 (2.85), 10.424 (2.73).

Пример 228.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

235 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 1: 89.4 мг (>99% стереохимической чистоты).

$R_t = 6.076$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм; температура: 30°C].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.73$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.70), 0.008 (1.45), 1.364 (14.98), 1.382 (15.05), 2.328 (0.41), 2.367 (0.45), 2.690 (1.41), 2.711 (0.46), 3.032 (0.73), 3.212 (0.75), 3.686 (0.73), 3.899 (1.50), 4.005 (1.04), 4.842 (0.41), 4.861 (1.09), 4.880 (1.66), 4.900 (1.68), 4.920 (1.05), 5.196 (4.33), 7.694 (1.34), 7.701 (2.01), 7.717 (2.15), 7.724 (4.15), 7.731 (3.32), 7.741 (2.73), 7.747 (3.08), 7.753 (3.30), 7.763 (1.74), 7.993 (7.70), 8.024 (7.55), 8.790 (16.00), 10.402 (4.83), 10.425 (4.63).

Пример 229.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

235 мг 1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров) разделили с помощью хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептана/20% этанола; поток 15 мл/мин; температура: 40°C, индикация: 220 нм).

Атропоизомер 2: 95.7 мг (>99% стереохимической чистоты).

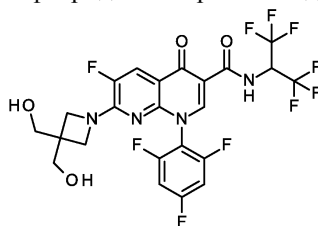
$R_t = 7.196$  мин [аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE, 1 мл/мин; 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексана/20% этанола; индикация: 220 нм; температура: 30°C].

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.73$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 551 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.62), 0.008 (1.41), 1.244 (0.79), 1.258 (0.97), 1.272 (0.54), 1.370 (15.93), 1.388 (16.00), 2.366 (0.45), 2.710 (0.46), 3.012 (0.80), 3.240 (0.83), 3.692 (0.82), 3.892 (1.67), 4.008 (1.18), 4.842 (0.44), 4.861 (1.18), 4.880 (1.76), 4.901 (1.80), 4.920 (1.17), 4.938 (0.42), 5.196 (3.63), 7.686 (1.44), 7.693 (2.00), 7.709 (2.44), 7.716 (3.55), 7.740 (4.63), 7.748 (2.20), 7.758 (2.62), 7.762 (2.72), 7.769 (1.86), 7.993 (7.82), 8.024 (7.71), 8.788 (15.55), 10.401 (5.16), 10.424 (4.94).

Пример 230.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



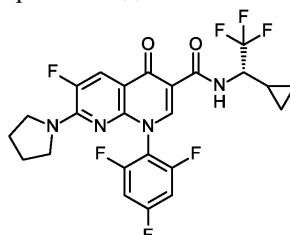
6-Фтор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (88.0 мг, 99% чистоты, 149 мкмоль) поместили в 930 мкл ацетонитрила, смешали с 930 мкл воды и 930 мкл трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Фракции продукта сгустили в вакууме, остаток растворили в небольшом количестве дихлорметана и трижды промыли насыщенным, водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили в вакууме. Получили 56.0 мг целевого соединения (62% теор. вых., чистота 100%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.95$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 603$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (7.60), 0.008 (7.41), 0.146 (0.92), 1.157 (0.56), 1.175 (1.07), 1.193 (0.56), 1.989 (1.96), 2.328 (0.67), 2.367 (0.42), 2.671 (0.73), 2.711 (0.44), 3.475 (15.50), 3.489 (16.00), 4.021 (0.69), 4.039 (0.67), 4.142 (1.21), 4.842 (5.05), 4.855 (11.74), 4.868 (4.99), 6.294 (0.86), 6.312 (1.25), 6.336 (1.32), 6.354 (0.84), 7.546 (3.66), 7.568 (6.71), 7.590 (3.68), 7.991 (6.48), 8.020 (6.43), 8.945 (11.99), 11.295 (4.16), 11.320 (4.05).

Пример 231.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



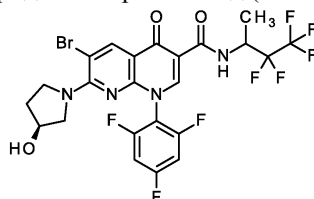
Согласно AAV3 превратили 80.0 мг (162 мкмоль) 7-хлор-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид с 27 мкл (320 мкмоль) пирролидина и 110 мкл (650 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили небольшим количеством ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: ацетонитрил/вода/0.1% муравьиной кислоты). Получили 51.1 мг (59% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t = 1.66$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 529$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.42), 0.146 (0.41), 0.319 (1.90), 0.329 (3.08), 0.342 (3.03), 0.353 (2.43), 0.365 (1.16), 0.500 (0.75), 0.512 (2.08), 0.523 (3.11), 0.536 (2.78), 0.547 (3.13), 0.555 (2.37), 0.566 (3.17), 0.576 (2.59), 0.587 (2.34), 0.597 (1.95), 0.611 (1.18), 0.626 (1.63), 0.636 (1.55), 0.647 (2.81), 0.657 (2.44), 0.663 (2.34), 0.670 (2.33), 0.682 (1.12), 0.691 (0.77), 1.166 (0.55), 1.178 (1.16), 1.187 (1.72), 1.198 (2.98), 1.208 (2.16), 1.219 (2.96), 1.231 (1.96), 1.239 (1.14), 1.252 (0.47), 1.840 (8.25), 2.329 (0.52), 2.671 (0.59), 4.334 (0.42), 4.353 (1.62), 4.374 (2.83), 4.396 (2.79), 4.416 (1.47), 7.536 (5.42), 7.558 (10.40), 7.580 (5.46), 7.975 (7.58), 8.007 (7.54), 8.821 (16.00), 10.476 (6.10), 10.500 (5.89).

Пример 232.

6-Бром-7-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры)



К раствору 4.99 г (9.07 ммоль) 7-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры) в 120 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 3.47 г (19.5 ммоль) 1-бромпирролидин-2,5-

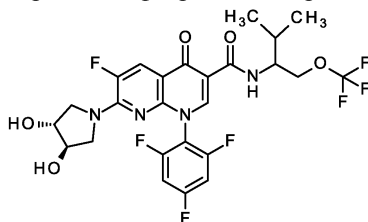
диона (NBS) и 41.0 мг (250 мкмоль) 2,2'-(Е)-дiazене-1,2-диил-бис-(2-метилпропаненитрила (AIBN)). Перемешивали в течение 50 мин при 60°C. Реакционную смесь охладили, выпарила наполовину и вылили на воду и дихлорметан. Фазы разделили и органическую фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и сгустили. Исходный продукт очистили с помощью нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 2.75 г (48% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.22$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 629$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.11), 0.008 (1.87), 1.386 (9.88), 1.403 (10.35), 1.793 (1.40), 1.849 (1.45), 1.861 (0.98), 1.872 (1.33), 2.074 (0.47), 2.328 (0.74), 2.670 (0.92), 3.461 (1.15), 3.580 (1.46), 4.271 (2.45), 4.980 (3.99), 4.987 (4.14), 5.029 (1.16), 5.052 (0.98), 7.550 (3.37), 7.573 (5.83), 7.594 (3.28), 8.456 (16.00), 8.871 (12.06), 10.322 (4.09), 10.346 (4.07).

Пример 233.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-N-[3-метил-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



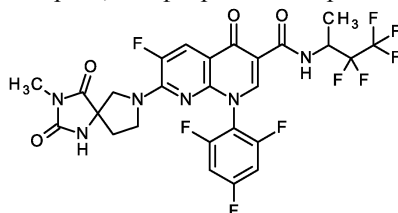
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-6-фтор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (75.0 мг, 171 мкмоль) поместили в 1.3 мл ДМФ смешали с NATU (77.9 мг, 205 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 770 мкмоль) и добавили 3-метил-1-(трифторметокси)бутан-2-амингидрохлорид (рацемат) (42.5 мг, 205 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор смешали с этилацетатом и трижды экстрагировали водой и дважды реэкстрагировали объединенные водные фазы этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Остаток смешали с ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 68.6 мг целевого соединения (66% теор. вых., чистота 97%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.91$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 593$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.44), 0.008 (1.38), 0.960 (15.75), 0.977 (16.00), 1.939 (0.91), 1.956 (1.47), 1.973 (1.41), 1.989 (0.85), 2.328 (0.46), 2.524 (1.29), 2.670 (0.53), 3.073 (0.42), 3.679 (0.45), 3.915 (0.96), 4.115 (0.89), 4.128 (1.21), 4.146 (2.56), 4.170 (3.20), 4.181 (1.89), 4.200 (2.19), 4.214 (2.11), 4.225 (1.36), 4.239 (0.74), 5.196 (2.32), 7.553 (1.98), 7.575 (3.41), 7.596 (1.90), 8.014 (4.52), 8.045 (4.46), 8.768 (7.51), 10.088 (2.55), 10.109 (2.43).

Пример 234.

6-Фтор-7-(3-метил-2,4-диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.4]нон-7-ил)-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры) (30.0 мг, 57.9 мкмоль) поместили в 0.32 мл ДМФ. Добавили 3-метил-1,3,7-триазаспиро[4.4]нон-2,4-дионгидрохлорид (рацемат) (14.3 мг, 69.5 мкмоль), смешали с N,N-диизопропилэтиламин (50 мкл, 290 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды реэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 35 мг целевого соединения

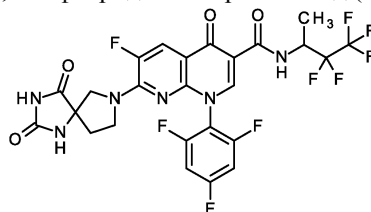
(90% теор. вых., чистота 97%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 2.01$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 651 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.51), -0.008 (4.35), 0.146 (0.48), 1.387 (4.65), 1.404 (4.66), 2.054 (0.50), 2.247 (0.51), 2.328 (0.89), 2.670 (0.90), 2.839 (16.00), 4.989 (0.42), 5.012 (0.48), 5.030 (0.50), 5.053 (0.42), 5.754 (2.25), 7.540 (1.30), 7.562 (2.34), 7.583 (1.26), 8.057 (2.81), 8.089 (2.79), 8.645 (3.24), 8.862 (4.26), 10.407 (2.00), 10.431 (1.94).

Пример 235.

7-(2,4-Диоксо-1,3,7-триазаспиро[4.4]нон-7-ил)-6-фтор-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров)



7-Хлор-6-фтор-4-оксо-N-(3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (чистые энантиомеры) (75.0 мг, 145 мкмоль) поместили в 0.79 мл ДМФ. Добавили 1,3,7-триазаспиро[4.4]нонан-2,4-дионгидрохлорид (рацемат) (33.3 мг, 174 мкмоль), смешали с N,N-диизопропилэтиламин (130 мкл, 720 мкмоль) и перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом/водой/трифторуксусной кислотой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонки, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент с добавлением 0.1% трифторуксусной кислоты). Выпарили объединенные фракции продукта. Остаток растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы дважды рекстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Получили 81 мг целевого соединения (87% теор. вых., чистота 99%).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t = 1.88$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 637 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.064 (0.65), -0.008 (2.78), 0.008 (2.31), 1.235 (0.44), 1.387 (14.93), 1.404 (14.88), 2.063 (1.52), 2.236 (1.54), 2.324 (0.96), 2.328 (1.26), 2.367 (0.89), 2.523 (2.50), 2.670 (1.12), 2.675 (0.84), 2.710 (0.77), 3.589 (0.68), 4.967 (0.72), 4.989 (1.28), 5.012 (1.52), 5.031 (1.56), 5.056 (1.26), 5.075 (0.68), 7.545 (5.71), 7.567 (10.68), 7.589 (5.69), 8.053 (9.66), 8.085 (9.42), 8.390 (11.36), 8.865 (16.00), 10.409 (6.74), 10.433 (6.48), 10.876 (9.42).

### В. Анализ фармакологической эффективности

Фармакологическую активность соединений согласно изобретению можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

## Сокращения и аббревиатуры:

$V_{Max}$	Количество специфических мест связывания радиолиганд
CAFTY	не содержащий кальций раствор Тироде
CHO	яичник китайского хомячка
CRE	cAMP-чувствительный элемент
DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко
DMCO	диметилсульфоксид
FCS	плодная телячья сыворотка
FRET	фторорезонансная передача энергии
GIRK1/4	G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления, элемент 1/4
HEPES	гидроксиэтилпиперазин-этансульфокислота
HTRF	гомогенная флуоресценция с временным разрешением
$K_d$	константа диссоциации равновесия
$K_i$	константа ингибитора равновесия
$k_{off}$	скорость диссоциации
$k_{on}$	скорость ассоциации
nM	нано-молярный
MEM	минимальная питательная среда (среда Игла)
мкл	микролитр
мкМ	микро-молярный
мл	миллилитр
mM	мили-молярный
mtClytin	митохондриальный клитин
мин	минуты
NMS	N-Ме-скополамин
PAM	положительно аллостерический модулятор
PEI	полиэтиленимин
Pen/Strep	пеницилин/стрептомицин
sec	секунды

## В-1. Функциональный тест активирования M2-GIRK1/4.

Как активирование M2-рецептора только ортостерическими агонистами, так и аллостерическое усиление ортостерически-индуцированного активирования позитивно аллостерическими модуляторами (РАМС) можно определить с помощью клеточного функционального теста активности GIRK1/4. Связывание ортостерического агониста (эндогенный лиганд: ацетилхолин) с M2-рецептором приводит к активированию рецепторов или изменению конформации рецептора в значении сдвига равновесия в пользу активной конформации рецептора. Связывание ортостерического агониста с M2-рецептором и, таким образом, его активирование может усиливаться положительными аллостерическими модуляторами, которые связаны не с ортостерическим местом участком связывания агонистов, а с отдельным аллостерическим участком связывания.

Следствием индуцированного агонистами изменения конформации M2-рецептора является активирование God-протеинов. Активирование  $G\alpha$ -субъединицы снова приводит к диссоциации и, таким образом, к освобождению  $G\beta\gamma$ -субъединиц от  $G\alpha$ -субъединиц и активированию отдельных последовательных каскадов сигнальной трансдукции. Освобожденный гетеродимерный  $G\beta\gamma$ -комплекс связан с GIRK1/4 калиевым каналом и индуцирует управляемое лигандом активирование или открытие канала (Reuveny et al., Nature, July 1994, 370, 143-146). Затем в физиологических условиях наступает селективный выход калия из клетки вдоль электрохимического градиента. Экспорт положительного заряда приводит к понижению трансмембранного потенциала и таким образом к повышенному мембранному потенциалу клетки. Поэтому объем повышенного мембранного потенциала можно рассматривать как размер активирования M2-рецептора.

В качестве испытываемых клеток служат рекомбинантные клетки CHO-DUKX, которые трансфици-

рованы с кДНК, кодированной для человеческого M2-рецептора, а также с кДНК, кодированной для двух GIRK1/4-субъединиц (CHO-DUKX-M2-GIRK). Определение трансмембранного потенциала или относительных изменений трансмембранного потенциала в зависимости от добавления вещества или M2-активирования проводят с помощью чувствительного к напряжению красителя (FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue, Molecular Devices # R8034) и измерения клеточной флуоресценции с применением собственного флуоресцентного передающего изображение измерительного прибора.

В-1.1. Определение аллостерической степени испытуемых веществ ( $EC_{50}$ -значение).

Испытуемые вещества растворили в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в загруженном буферном растворе (состав: 0,6 мл набора для анализа мембранного потенциала FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue (10 мг/мл), 0,6 мл бриллиантового черного Brilliant Black (10 мг/мл), 2 мМ  $CaCl_2$  и 2 мМ KCl ad 50 мл натрий-глюконат-раствор Тироде (PAA, #T21-155)) предварительно разбавленный.

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакса, 1 мг/мл геницитина) клетки репортерных генов высевали с 2000 клеток (измерение через 48 ч) или 4000 клеток (измерение через 24 ч) в 30 мкл на 384 углублений в  $\mu$ CLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 ч или 48 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакса, без геницитина).

Для соответствующего измерения удалили среду и заполнили клетки по меньшей мере на 6 мин при комнатной температуре чувствительным к напряжению красителем (30 мкл загруженного буферного раствора на 384 углублений). Затем провели первое измерение определения флуоресценции для трансмембранного потенциала в состоянии покоя в течение 5 с. После этого добавили по 10 мкл разбавленных в буферном растворе испытуемых веществ, провели второе измерение для определения трансмембранного потенциала в течение 50 с. Затем клетки смешали с 10 мкл раствора агонистов (ацетилхолин, растворенный в загруженном буферном растворе). Ацетилхолин применяли в соответствующей концентрации со значением  $EC_{20}$ , которую определили во время предварительного теста. M2-опосредованную GIRK1/4-активацию или гиперполяризацию проводили затем во время третьего измерения в течение 60 с.

$EC_{50}$ -значение (размер аллостерической способности испытуемого соединения) и эффективность (размер усиления эффекта ацетилхолина при концентрации ацетилхолина  $EC_{20}$ ) определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

В-1.2. Определение положительной кооперативности ( $\alpha$ -фактор).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в загруженном буферном растворе (см. выше).

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакса, 1 мг/мл геницитина) клетки репортерных генов высевали с 2000 клеток (измерение через 48 ч) или 4000 клеток (измерение через 24 ч) в 30 мкл на 384 углублений в  $\mu$ CLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 или 48 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакса, без геницитина).

Для соответствующего измерения удалили среду и заполнили клетки по меньшей мере на 6 мин при комнатной температуре чувствительным к напряжению красителем (30 мкл загруженного буферного раствора на 384 углублений). Затем провели первое измерение определения флуоресценции для трансмембранного потенциала в состоянии покоя в течение 5 с с 1 сек-инкрементом. После этого добавили по 10 мкл разбавленных в буферном растворе испытуемых веществ, провели второе измерение для определения трансмембранного потенциала в течение 50 с с 1 сек-инкрементом.

Затем клетки смешали с 10 мкл раствора агонистов (ацетилхолин, растворенный в загруженном буферном растворе). При этом в противоположность к  $EC_{50}$ -определению испытуемых веществ (см. В-1.1) применяют не только концентрацию ацетилхолина, а также комбинируют концентрацию испытуемого вещества с кривой ацетилхолин-8 воздействие-доза-эффект. Для ряда разведений ацетилхолина предварительно разбавили агонист, начинающийся с максимальной конечной концентрацией 3 мкМ, последовательно, этапами 1:3.16, в загруженном буферном растворе соответственно желаемой концентрации. M2-опосредованную GIRK1/4-активацию или гиперполяризацию проводили затем во время третьего измерения в течение 60 с с 1 сек-инкрементом. Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза-эффект в присутствии возрастающей концентрации испытуемого вещества проанализировали с помощью GraphPad PRISM (Allosteric  $EC_{50}$  shift) и дали количественную оценку. При этом установленный  $\alpha$ -фактор является мерой для усиления и направления аллостерического эффекта,  $\alpha$ -значение  $>1$  отражает понижение  $EC_{50}$ -значения или повышение способности агониста (ацетилхолина) в присутствии аллостера, и таким образом, означает положительную кооперативность между ортостером (ацетилхолином) и аллостером (испытуемым веществом). Положительная кооперативность - это признак положительного аллостерического модулятора,  $\alpha$ -значения  $<1$  означают негативную кооперативность между ортостером и аллостером



и характеризуют таким образом негативные аллостерические модуляторы.  $\alpha$ -значения = 1 означают отсутствие кооперативности между ортостером и аллостером, т.е. средства связывания ортостера и аллостера с рецептором не влияют друг на друга. Чем больше размер  $\alpha$ -значения, тем больше объем кооперативности между ортостером и аллостером.

В таблице ниже для индивидуальных примеров выполнения указаны установленные таким образом  $EC_{50}$ -значения и значения эффективности, а также  $\alpha$ -значения из эссе (частично в виде средних величин из нескольких независимых отдельных определений).

№ Примера	Активность рецептора $EC_{50}$ [мкмоль/L]	Эффективность [%]	Кооперативное взаимодействие (альфа-фактор)
1	0 021	92	35
2	0.0355	96	
3	0 038	97	
4	0 038	89	
5	0 069	99	
6	0.00617	94	58
7	0.00564	93	57
8	0.0043	96	
9	0.00199	91	39
10	0.00527	99	70
11	0.0058	100	60
12	0:02	90	40
13	0.0062	94	49
14	0.0055	100	49
15	0.00915	96	41
16	0.00845	99	42
17	0.0795	83	
18	0.0205	99	43
19	0 016	98	
20	0 013	92	
21	0 003	100	
22	0:01	95	42
23	0.0055	100	41
24	0.00135	100	57
25	0.00405	95	45
26	0.00403	100	
27	0.00258	92	
28	0.00315	100	
29	0.0025	100	
30	0.0026	100	
31	0.00415	100	37
32	0.0043	100	54
33	0.00175	100	50
34	0.0012	100	53

## 038451

35	0.0029	100	
36	0.005	92	51
37	0.006	100	38
38	0.0101	100	
39	0.0205	100	
40	0.0023	98	
41	0.0033	100	37
42	0.004	100	
43	0.0075	100	
44	0.012	100	
45	0.00847	100	62
46	0.051	100	
47	0.048	81	
48	0.0018	78	42
49	0.068	74	
50	0.0025	60	
51	0.036	81	
52	0.0013	83	
53	0.016	100	30
54	0.025	100	30
55	0.025	96	
56	0.035	100	
57	0.0785	89	
58	0.104	90	
59	0.0915	97	
60	0.0036	100	
61	0.0022	94	

038451

62	0.0041	88	
63	0.0039	92	
64	0.012	96	
65	0:03	89	14
66	0.035	92	
67	0.01	95	
68	0.032	92	
69	0.0059	100	
70	0.1	86	
71	0.0042	94	26
72	0.011	89	
73	0.0027	94	
74	0.0039	95	
75	0.087	100	
76	0.029	100	
77	0.0016	100	
78	0.0028	100	
79	0.0093	99	
80	0.024	100	
81	0:15	87	
82	0:14	65	
83	0.044	94	
84	0.00835	88	39
85	0.033	100	
86	0.014	95	
87	0.0014	100	
88	0.0022	100	

038451

89	0.00475	100	44
90	0.0185	95	30
91	0.0065	100	
92	0.0066	100	
93	0 012	100	
94	0.0047	100	34
95	0.0155	100	
96	0 016	96	
97	0 013	97	
98	0.0143	98	50
99	0.0355	96	
100	0.0315	100	
101	0.0135	100	
102	0 295	92	
103	0.0081	100	
104	0 013	97	
105	0.0075	97	
106	0.0072	100	
107	0.00355	92	
108	0.0054	96	47
109	0.0077	100	
110	0 019	100	
111	0.0072	99	
112	0.00425	100	33
113	0 002	100	35
114	0 007	94	
115	0.00665	98	53

038451

116	0.0035	97	
117	0.0069	99	
118	0.0028	100	
119	0.0087	100	
120	0.0105	96	
121	0.125	100	
122	0.00355	100	
123	0.0031	100	
124	0.018	100	
125	0.012	97	
126	0.0039	97	
127	0.013	92	
128	0.0098	90	
129	0.066	95	
130	0.0023	96	
131	0.0046	100	
132	0:01	99	
133	1.6	81	
134	1.83	55	
135	2.61	75	
136	0.0028	84	
137	0.0033	91	
138	0.0076	84	
139	0.0034	100	
140	0.0053	95	
141	0.0034	97	
142	0.039	99	

038451

143	0.0015	94	40
144	0.0045	98	67
145	0.0112	100	86
146	0 012	100	
147	0 016	94	
148	0.0187	96	
149	0 021	92	
150	0 024	93	
151	0 024	100	
152	0 053	100	
153	0 048	99	
154	0 097	100	
155	0 011	100	
156	0 011	100	
157	0.0026	100	
158	0.0037	100	
159	0.0071	100	45
160	0.0073	100	38
163	0 025	93	
164	0 002	100	45
165	0.0024	100	48
166	0.0044	100	31
167	0.0074	95	
168	0 004	86	
169	0.0038	99	34
170	0.0081	100	38
171	0.0013	95	

038451

172	0.0033	94	35
173	0.0025	99	39
175	0.073	83	
176	0.11	91	
177	0.53	77	
178	0.017	99	
179	0.027	100	
180	0.0085	86	
181	0.0130	83	
182	0.0088	100	27
183	0.0423	96	
184	0.0045	90	24
185	0.0064	83	13
186	0.0058	87	20
187	0.0099	90	25
188	0.026	97	
189	0.03	100	
190	0.0835	100	
191	0.048	100	
192	0.1275	100	
193	0.0325	100	
194	0.0315	94	
195	0.058	100	
196	0.063	100	
197	0.051	100	
198	0.033	100	
199	0.014	100	

200	0:12	73	
201	0.0016	100	39
202	0 001	100	
203	0 005	100	29
204	0 017	97	
205	0.0031	100	25
206	0:01	100	
207	0.0033	100	24
208	0.0018	100	27
209			
210	0.0021	100	26
211			
212	0 002	100	28
213	0 013	100	
214	0.0021	100	
215	0.0086	100	
216	0.0015	99	
217	0.0009	100	39
218	0.0006	100	39
219	0.0165	91	
220	0 080	85	
221	0 031	85	
222	0:55	61	
223	0 026	86	
224	0 010	96	
225	0:11	82	
226	0.0067	93	31
227	0 011	94	
228	0.0064	93	33
229	0:26	67	
230	0.0097	97	36
231	0.0048	82	
232	0 007	100	
233	0.0023	100	
234	0.0097	90	
235	0 004	92	

В-2. Функциональный тест высвобождения  $Ca^{2+}$  с помощью M2-Gα16-клеток репортерных генов.

Потенциально агонистическое, как и позитивно аллостерическое, действие испытуемых веществ на M2-рецептор можно определить с помощью функционального теста высвобождения  $Ca^{2+}$ . Активация M2-рецептора с помощью связывания ортостерического агониста (ацетилхолина) или других веществ с агонистическим эффектом приводит к изменению конформации рецептора, которая в эндогенном состоянии приводит к активации Gαi-белка. Однако с помощью связи M2-рецептора с экзогенно экспримируемым промискуитетным Gαq-белком Gα16 наступает активация Gα16-белка после активации M2-рецептора, которая-при помощи последовательного каскада сигнальной трансдукции-обуславливает внутриклеточное высвобождение  $Ca^{2+}$ . Поэтому объем внутриклеточной  $Ca^{2+}$ -мобилизации в этом случае



можно рассматривать как размер активирования M2-рецептора.

Испытуемыми клетками служит рекомбинантная CHO-клеточная линия, которая стабильно трансфицируется с кДНК, кодирующей человеческий M2-рецептор, и Gα16-протеин, а также с кДНК, кодирующей митохондриально экспримируемый фотопротеин клитин (mtClytin), (CHO mtClytin Gα16 M2).

Определение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>-высвобождения в зависимости от добавления вещества или M2-активации проводят с помощью Ca<sup>2+</sup>-чувствительного красителя (Fluo-8) и измерения флуоресценции клеток с использованием FLIPR<sup>TETRA</sup>-Instrumentes (Molecular Devices).

#### В-2.1. Анализ агонизма.

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в буферном растворе Fluo-8 (состав на 100 мл: разбавили 500 мкл пробенецида, 2 мл бриллиантового черного (20 мг/мл), 440 мкл Fluo-8, 2 мМ CaCl<sub>2</sub> к 100 мл CAFTY-раствора Тироде (130 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 20 мМ HEPES, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4)).

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакс) клетки репортерных генов выселили с 3000 клеток в 30 мкл среды для высевания на 384 углублений в μCLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакс). Для соответствующего измерения удалили среду и инкубировали клетки после добавления по 20 мкл буферного раствора Fluo-8 на 384 углублений в течение 1 ч при 37°C в термостате. После добавления по 10 мкл на 384 углублений разбавленных испытуемых веществ провели измерение клеточной флуоресценции в течение 5 мин с 1 сек-инкрементом. Относительный размер максимальной активации M2-рецептора соответствующими испытуемыми веществами рассчитали с помощью нормирования испытательного сигнала на E<sub>max</sub>-концентрацию соответствующего ацетилхолина (3 мкМ) сигнала.

#### В-2.2. Определение положительно аллостерического эффекта модулятора.

Чтобы можно было определить положительную кооперативность испытуемых веществ относительно опосредованной ацетилхолином активации M2-рецептора, добавили только эталонный агонист (ацетилхолин) для полного анализа воздействие-доза. Для этого разбавили ацетилхолин, начиная с максимальной финальной концентрации 1 мкМ этапами 1:3.16 последовательно в буферном растворе Fluo-8. После добавления по 10 мкл раствора агонистов на 384 углублений снова провели измерение клеточной флуоресценции в течение 5 мин с 1 сек-инкрементом. При этом использовали такую же пластину для эссе, как и до этого для анализа M2-агонизма. Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза-эффект в присутствии возрастающей концентрации испытуемого вещества проанализировали с помощью Graph-Pad PRISM (Allosteric EC<sub>50</sub> shift) и дали количественную оценку (см. в.).

В-3. Тест на селективность по отношению к человеческим мускариновым рецепторам ацетилхолина.

Потенциально агонистическое действие, так же как позитивно аллостерическое действие, испытуемых веществ на другие человеческие мускариновые рецепторы ацетилхолина можно определить в функциональном тесте высвобождения Ca<sup>2+</sup> (Eurofins; GPCRProfiler® Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors; cat# HTS600GPCR).

Испытуемыми клетками служат трансфицированные соответствующим рецептором Chem-1- или Chem-4-клеточные линии (ChemiScreen™ M1 Calcium-Optimized FLIPR клеточные линии, Eurofins; M1: HTS044C; ChemiScreen™ оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия человеческого рекомбинантного M2 мускаринового рецептора ацетилхолина, Eurofins; M2: HTS115C; ChemiScreen™ человеческого рекомбинантного M3 мускаринового рецептора ацетилхолина оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия, Eurofins; M3: HTS116C; ChemiScreen™ человеческого рекомбинантного M4 мускаринового рецептора ацетилхолина оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия, Eurofins; M4: HTS117C; ChemiScreen™ M5 оптимизированная кальцием FLIPR клеточная линия, Eurofins; M5: HTS075C). Испытания веществ проводили с помощью инструмента FLIPR<sup>TETRA</sup> Molecular Devices).

#### В-3.1. Анализ агонизма.

Чтобы определить потенциальный агонистический эффект испытуемых веществ, добавляют соответствующие испытуемые вещества с конечной испытуемой концентрацией 10 или 1 мкМ. Ca<sup>2+</sup>-высвобождение или клеточную флуоресценцию измерили через 180 с. В качестве позитивного контроля нормирования эффектов веществ на активацию рецептора использовали значение E<sub>max</sub> соответствующей концентрации ацетилхолина.

После окончания опыта агонизма пластину для испытаний (микрочип) инкубировали при 25°C в течение 7 мин. После периода инкубации инициализировали положительно аллостерический анализ модулятора.

#### В-3.2. Аллостерический анализ модулятора.

Для исследования позитивно или негативно аллостерического воздействия испытуемых веществ на другие мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, а также самого рецептора M2 каждую концентрацию

веществ комбинируют с кривой воздействие-ацетилхолин-доза-эффект 8 этапами. После добавления раствора агонистов снова провели измерение клеточной флуоресценции в течение 180 с. Сдвиг кривой воздействие-ацетилхолин-доза-эффект (максимальный сдвиг  $EC_{50}$ -значения ацетилхолина) проанализировали с помощью GraphPad PRISM (сигмоидальная кривая доза-эффект (переменная крутизна)- $EC_{50}$ ) и дали количественную оценку. Затем образовали коэффициенты аллостерического сдвига для рецептора M2 и M4-рецептора, которые со своей стороны являются величиной для соответствующей селективности

#### В-4. Испытание In vitro M2 PAM Gi.

Для характеристики испытуемых веществ на позитивно аллостерическую модуляцию человеческого M2 рецептора измерили индуцированную карбахолом ингибицию подъема cAMP с помощью форсколина в рекомбинантно экспримируемых рецептором M2 CHO-клетках, которые дополнительно экспримируют ген люциферазы под контролем cAMP чувствительного элемента (CRE): 3000 клеток в 25 мкл полной среды (DMEM F12 PAN среда, 10% FCS, 1.35 mM Na-пируват, 20 mM HEPES, 4 mM глутамат, 2% бикарбоната натрия, 1% Pen/Strep, 1% 100x второстепенных аминокислот) выселили в отверстия 384-микротитровочного планшета (Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл среды для измерения (Optimem) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 10 мин. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных концентрациях (начальная концентрация 10 mM, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и разбавили 1:50 с не содержащим кальций раствором Тироде, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.01% BSA. 10 мкл разбавленного раствора вещества добавили к клеткам и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 10 мин. M2 рецептор активировали добавлением 10 мкл карбахола в различных концентрациях в не содержащем кальций растворе Тироде, 2 mM CaCl<sub>2</sub> и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 мин. Аденилциклазу активировали добавлением 10 мкл 1 мкМ (окончательная концентрация) форсколина в не содержащем кальций растворе Тироде, 2 mM CaCl<sub>2</sub> и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 часов. После удаления клеточной жидкой фракции и добавления 20 мкл буферного раствора Luci/Triton (1:1) определили люминесценцию в люминометре в течение 60 с.

Не содержащий кальций раствор Тироде: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 4.8 mM NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4.

Буферный раствор Luci/Triton (1:1): буферный раствор Luci (20 mM трицина, pH 7.8, 2,67 mM сульфата магния, 0.1 mM EDTA, 4 mM DTT, 270 мкМ коэнзима А, 470 мкМ D-люциферина, 530 мкМ ATP) 1:1 смешали с буферным раствором Triton (25 mM Tris водн. соляной кислоты, pH 7.8, 25 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 mM дитиотреитола, 3% Triton X-100, 10% глицерин).

Значение  $EC_{50}$  определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

#### В-5. Конкурентный FRET-тест связывания человеческих M2- и M4-рецепторов.

Прямое связывание испытуемых веществ с M2-рецептором, а также усиление связывания (увеличение сродства) природного агониста ацетилхолина с M2-рецептором в присутствии испытуемых веществ (позитивно аллостерический эффект) определили с помощью основанного на FRET анализа связывания (HTRF Tag-lite® анализ связывания, Cisbio). Для контроля селективности аналогично исследовали связывание испытуемых веществ со структурно родственного M4-рецептора. Анализ HTRF Tag-lite® - это гомогенный анализ связывания и основывается на конкурентном связывании флуоресцентного лиганда (зонда) и немаркированного испытуемого вещества с рецептором, который экспримируется на живых клетках. Происходит дериватизация рецептора с его стороны с флуоресцентным красителем донором (криптом тербия), таким образом, после активации красителя донора возникает FRET-сигнал между рецептором и зондом (акцептором), если зонд связан с рецептором. В качестве зонда акцептора использовали производное телензепина, который сопряжен с флуоресцентным красителем HTRF (красный лиганд; L0040RED). Поэтому зонд связан в сохраненном ортостерическом месте соединения как M2-, так и M4-рецептора. Аллостерическое место соединения M2-рецептора охарактеризовали с помощью рентгеновской кристаллографии и сразу постулировали над ортостерическим карманом соединения (Krusse et al., Nature, 2013, 504, 101-106). Поэтому как соединение немаркированных ортостерических агонистов (ацетилхолина) с ортостерическим местом соединения, так и соединение аллостерических модуляторов (испытуемых веществ) с аллостерическим местом соединения приводят к зависимому от концентрации конкурентному вытеснению зонда и, таким образом, к уменьшению основанного на FRET флуоресцентного сигнала.

Все испытания связывания проводили на белой 384-микротитровочной пластине (малогобаритной пластине) общим объемом 20 мкл. Измерения HTRF проводили с помощью инструмента PHERAstar (BMG Labtech). Для испытания соединения мускаринового M2- или M4-рецептора использовали SNAPed-M2-экспримирующие клетки (C1TT1M2) или SNAPed-M4-экспримирующие клетки (C1TT1M4), которые маркировали донором фторофор (Lumi4Tb; CELLCUST). Клетки инкубировали с зондом акцептора в Tag-lite связующем буферном растворе (LABMED) в присутствии испытуемого вещества или ацетилхолина. Затем измерили сигнал флуоресценции при длине волны 665 нм и 620 нм и определили коэффициент HTRF (сигнал при 665 нм/сигнал при 620 нм). Определили относительный специфический сигнал с помощью вычитания коэффициента HTRF негативного контроля (только буферный раствор Tag-lite без

зонда).

#### В-5.1. Связывание испытуемых веществ.

Для определения связывания испытуемых веществ с М2- или М4-рецептором в присутствии ортостерического агониста провели анализ доза-эффект испытуемых веществ в конкурентном формате анализа связывания М2-Tag-lite® или М4-Tag-lite®. Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа доза-эффект этапами для 1:3.16 в ДМСО. Максимальная концентрация испытуемых веществ соответствует 10 мкМ. Молярную концентрацию испытуемого вещества, которое способствует полумаксимальному уменьшению сигнала HTRF относительно максимального и оставшегося сигнала HTRF при более высокой концентрации веществ ( $EC_{50}$ -значение связывания), определили с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект). Одновременно определили силу эффекта конкуренции с помощью расчета максимального принятия специфического сигнала HTRF при более высоких концентрациях вещества (% макс. конкуренция).

#### В-5.2. Связывание испытуемых веществ в аллостерическом модуле.

Для исследования аллостерической модуляции рецептора М2 с помощью испытуемых соединений, во-первых, провели анализ доза-эффект испытуемых веществ в конкурентном формате анализа связывания М2-Tag-lite®- или М4-Tag-lite® в присутствии соответствующей значению  $EC_{20}$  концентрации ацетилхолина, которую определили во время отдельного анализа воздействие-ацетилхолин-доза-эффект 11 этапами (3 мкМ). Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Максимальная концентрация испытуемых веществ соответствует 10 мкМ. Молярную концентрацию испытуемого вещества, которое способствует полумаксимальному уменьшению сигнала HTRF относительно максимального и оставшегося сигнала HTRF при более высокой концентрации веществ в присутствии соответствующей значению  $EC_{20}$  концентрации ацетилхолина ( $EC_{50}$ -значение связывания), определили с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект). Одновременно определили силу эффекта конкуренции с помощью расчета максимального принятия специфического сигнала HTRF при более высоких концентрациях вещества (% макс. конкуренция).

Для исследования усиления связывания ацетилхолина с М2- или М4-рецептора, во-вторых, дополнительно провели анализ ацетилхолина воздействие-доза-эффект 11 этапами в конкурентном формате анализа связывания М2-Tag-lite®- или М4-Tag-lite® в присутствии 1 мкМ или 10 мкМ испытуемого вещества. Сдвиг кривой ацетилхолин-доза-эффект (максимальный сдвиг  $EC_{50}$ -значения ацетилхолина) проанализировали с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект) и дали количественную оценку.

#### В-6. Тест связывания радиолиганд для человеческих М2-рецепторов.

Аллостерический механизм действия испытуемых веществ можно более подробно исследовать с помощью теста связывания различных радиолиганд и дать количественную оценку. Связывание аллостера с аллостерическим местом связывания М2-рецептора в случае положительной кооперативности ведет к повышению сродства связывания ортостерического лиганда для М2-рецептора. Повышение сродства связывания ортостерического лиганда аллостером в третичном комплексе, состоящем из ортостера, аллостера и М2-рецептора, снова возвращает к модуляции кинетики связывания ортостера. При этом аллостер может изменять скорость ассоциации и/или диссоциации ортостера на М2-рецепторе. При этом уменьшение скорости диссоциации отражает стабилизацию третичного комплекса и поэтому также сопровождается понижением константы диссоциации ортостерического лиганда в условиях равновесия (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2nd ed.; Kostenis and Mohr, Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(8), 280-283).

#### В-6.1. Тест на связывание $^3H$ -оксотреморина-М радиолиганд в условиях равновесия.

Для проверки и количественной оценки воздействия испытуемых веществ на сродство связывания ортостерического агониста для М2-рецептора можно проводить тест связывания радиолиганд в условиях равновесия. При этом определяют связывание радиоактивно маркированного агониста М2-рецептора  $^3H$ -оксотреморин-М с М2-рецептором для различных концентраций  $^3H$ -оксотреморин-М в связующем равновесии (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115). Основываясь на удельном количестве радиоактивного агониста, связанном с М2-рецептором, в зависимости от концентрации агониста (представленной графически в виде так называемой изотермы Ленгмюра), можно тогда рассчитать, во-первых, константу диссоциации равновесия  $K_d$  агониста в виде количественной меры его сродства связывания для М2-рецептора, а также, во-вторых, концентрацию или количество специфических мест связывания радиолиганда (агониста)  $B_{max}$  в отсутствие или в присутствии различных концентраций испытуемых веществ (положительных аллостерических модуляторов) (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237.).

Анализ связывания радиолиганд для М2 рецептора (Euroscreen, FAST-0261B) провели с помощью  $^3H$ -маркированного оксотреморина-М (NET671) в качестве агониста. Связывание агониста с М2-рецептором провели на 96-микротитровочной пластине (Master Block, Greiner, 786201) в связующем буферном растворе (буферный раствор натрия/калия-фосфата, рН 7,4) в трипликате. Для этого на компо-

зицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с различными концентрациями радиоактивного агониста (0,2-100 нМ) отдельно или в присутствии 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связывающего буферного раствора отдельно общим объемом 0,1 мл в течение 60 мин при 37°C. Неспецифическое соединение <sup>3</sup>H-маркированного оксотреморина-М с мембраной определили с помощью соинкубации с N-Ме-скополамином (NMS), ортостерическим антагонистом M2-рецептора, с 200-кратным избытком. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором полиэтиленimina (PEI), в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрий/калий-фосфата, pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCount™-(1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

K<sub>d</sub>-значение, а также V<sub>max</sub>-значение <sup>3</sup>H-оксотреморина-М для рецептора M2 определили с помощью "one-site" специфической модели связывания (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115).

В-6.2. Тест на вытеснение <sup>3</sup>H-NMS радиолиганд в условиях равновесия.

Далее для проверки и количественной оценки воздействия испытуемых веществ на сродство связывания ортостерического агониста для M2-рецептора можно дополнительно проводить конкурентный тест связывания радиолиганд в условиях равновесия. При этом определили связывание антигонистического радиолиганда <sup>3</sup>H-N-Ме-скополамина (<sup>3</sup>H-NMS) с M2-рецептором в отсутствие или в присутствии различных концентраций не радиоактивно маркированного агониста оксотреморин-М (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115; Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123). Радиоактивно маркированный зонд (антигонист) и немаркированный агонист конкурируют за связывание с ортостерическим местом соединения M2-рецептора. Поэтому способность радиоактивно маркированного зонда к вытеснению служит критерием сродства связывания агониста для рецептора и ей может быть дана количественная оценка с применением уравнения Ченга-Пруссоффа в качестве константы ингибитора равновесия (K<sub>i</sub>-значение) (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108). Для дальнейшего исследования аллостерического эффекта испытуемых веществ определили их влияние на K<sub>i</sub>-значение оксотреморина-М.

Анализ соединения ингибирования антагонистов для M2-рецептора (Euroscreen, FAST-0261B) провели на 96-микротитровочном планшете (Master Block, Greiner, 786201) в связующем буферном растворе (50 мМ трис-буферный раствор pH 7.4, 1 мМ EDTA, 10 мкг/мл сапонины) с <sup>3</sup>H-NMS в качестве антагонистов M2 рецептора. Для установления равновесия соединения на композицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с определенной концентрацией радиоактивно маркированного антагониста (0,5 нМ) отдельно или в присутствии различных концентраций немаркированных агонистов (оксотреморин-М; 0,001 нМ-1 мМ) с или без 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связывающего буферного раствора отдельно общим объемом 0,1 мл в течение 2 ч при 25°C. Неспецифическое соединение <sup>3</sup>H-маркированного NMS с мембраной определили с помощью соинкубации с не радиоактивно маркированным ацетилхолином, с 200-кратным избытком. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором PEI, в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрий/калий-фосфата pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCount™-(1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

K<sub>i</sub>-значению дали количественную оценку в отсутствие или присутствии испытуемого вещества с применением уравнения Ченга-Пруссоффа (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108). При этом установили IC<sub>50</sub>-значение веществ согласно одному из четырех параметров, содержащихся в логическом уравнении, и определили K<sub>d</sub>-значение NMS в тесте связывания радиолиганд в условиях равновесия (Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123).

В-6.3. Испытание кинетики диссоциации <sup>3</sup>H-оксотреморина-М.

С помощью кинетического теста связывания радиолиганд можно исследовать кинетику диссоциации радиоактивно маркированного агониста <sup>3</sup>H-оксотреморина-М для M2-рецептора в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества. С помощью этого можно определить влияние аллостерической активности испытуемых веществ на константу диссоциации (k<sub>off</sub>-скорость) M2-агониста и далее охарактеризовать, таким образом, механизм аллостерии испытуемых веществ (Lazareno, Determination of Allosteric

Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2<sup>nd</sup> ed.; Schrage et al., Biochem. Pharmacol, 2014, 90, 307-319.).

Анализ связывания диссоциации радиолиганд для M2 рецептора (Euroscreen, FAST-0261B) провели с помощью <sup>3</sup>H-маркированного оксотреморина-M (NET671) в качестве агониста. Реакцию связывания провели в связующем буферном растворе (буферный раствор натрий/калий-фосфата, pH 7,4) на 96-микротитровочном планшете (Master Block, Greiner, 786201). Для этого на композицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с определенной концентрацией радиоактивного агониста (9,65 нМ) отдельно или в присутствии 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связующего буферного раствора отдельно в течение 60 мин при 37°C. Затем добавили NMS в 200-кратном избытке в различные моменты времени (один момент времени на композицию) и инкубировали композиции общим объемом 0,1 мл при 37°C. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором PEI, в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрий/калий-фосфата, pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCountGM-(1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

$K_{off}$ -значение определили с помощью "one phase" экспоненциальной модели распада диссоциации (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237; Kostenis and Mohr, Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(8), 280-283).

#### В-6.4. Тест на связывание <sup>3</sup>H-M2-РАМ.

Сродство связывания испытуемых веществ рецептора M2 человека можно определить непосредственно с помощью радиоактивно маркированных испытуемых веществ в качестве зондов. Для этого положительные аллостерические испытуемые вещества радиоактивно маркируют с помощью тритирования (<sup>3</sup>H-M2-РАМ).

С помощью теста на связывание радиолиганд в условиях равновесия можно определить, во-первых, константу диссоциации равновесия  $K_d$  положительно аллостерического испытуемого вещества (<sup>3</sup>H-M2-РАМ) как количественную величину его сродства связывания для M2-рецептора, а также, во-вторых количество специфических мест связывания радиолиганда  $V_{max}$  в присутствии или в отсутствие ортостерического агониста (ацетилхолина) (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237; Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123). Для <sup>3</sup>H-M2-РАМ-теста связывания в условиях равновесия инкубировали образцы клеточных мембран M2 рецептора (CHO-S/hM2, 200 мкг) в инкубационном буферном растворе (10 мМ трис/HCl pH 7,4, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 120 мМ NaCl, ингибиторы протеазы, 0,3% БСА) вместе соответственно с двумя различными концентрациями аллостерического радиолиганда <sup>3</sup>H-M2-РАМ (0,5-4000 нМ) с или без ацетилхолина (100 мкМ) в течение 1 ч при 4°C. Неспецифическое связывание определили с помощью добавления в избытке нерадиоактивно маркированного аллостерического лиганда (M2-РАМ) (10 мкМ). Для прекращения реакции связывания образцы отфильтровали через фильтровальную систему Brandel и промыли останавливающим буферным раствором (50 мМ трис/HCl pH 7,4, 500 мМ NaCl, 0,3% БСА). Фильтр предварительно смочили 0,3%-ным PEI-раствором.  $K_d$ - и  $V_{max}$ -значения аллостерического радиолиганда определили, основываясь на "one-site" специфической модели связывания (GraphPad Prism).

С помощью конкурентного <sup>3</sup>H-M2-РАМ -теста связывания можно определить сродство немаркированных аллостерических испытуемых веществ для места связывания радиолиганда <sup>3</sup>H-M2-РАМ с M2 рецептором (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115; Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123). Радиоактивно маркированный зонд <sup>3</sup>H-M2-РАМ) и немаркированное аллостерическое испытуемое вещество конкурируют за связывание с аллостерическим местом соединения M2-рецептора. Поэтому способность радиоактивно маркированного зонда к вытеснению служит критерием аллостерического сродства связывания испытуемых веществ для рецептора и ей может быть дана количественная оценка с применением уравнения Ченга-Пруссоффа в качестве константы ингибитора равновесия ( $K_i$ -значение) (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108). При этом вытеснение радиоактивно маркированного аллостерического зонда определяют с или без ортостерического агониста (ацетилхолина). <sup>3</sup>H-M2-РАМ тест конкурентного связывания провели аналогично вышеописанному <sup>3</sup>H-M2-РАМ тесту связывания в условиях равновесия. При этом инкубировали мембранные составы, содержащие M2 рецептор, с 1 нМ <sup>3</sup>H-M2-РАМ и различные концентрации немаркированного испытуемого вещества с или без ацетилхолина (100 мкМ).  $K_i$ -значение определили в отсутствие или в присутствии ацетилхолина с применением уравнения Ченга-Пруссоффа (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108).

В-7. Действие испытуемых веществ на ацетилхолин-опосредованные GIRK1/4-потоки каналов в первичных предсердных кардиомиоцитах крыс.

Вещества тестировали согласно одному из описанных в литературе протоколу локальной фиксации потенциала для электро-физиологического измерения ацетилхолин-индуцированных GIRK1/4-мембранных потоков в природных атриальных миоцитах крыс (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22(23), 3099-3108 см., например, Beckmann and Rinne et al., *Cell. Physiol. Biochem.* 2008, 21, 259-268).

Сначала определили кривую ацетилхолин-воздействие-доза в присутствии испытуемого вещества (ДМСО-контроль) для GIRK1/4-активности с помощью перфундирования тестовых растворов с повышением концентрации ацетилхолина и измерения образовавшихся мембранных потоков. Измерение обратных потоков или изменение мембранных потоков для добавленной концентрации ACh при этом составило примерно 10-20 с. После применения максимальной концентрации ACh внутри ряда DWK проводят перфузию раствора атропином (10 мкМ), в сопровождении промывки раствора веществ, для обеспечения M2-селективности и реверсивности M2-активирования. Соответственно записали изменения мембранных потоков. При этом для каждой концентрации ацетилхолина нормировали соответственный измеряемый поток с максимальным, индуцированным ацетилхолином, мембранным потоком (I/IMax). При этом кривая ацетилхолин-воздействие-доза содержит пять различных концентраций (1, 10, 100 нМ, 1, 10 мкМ). Значение EC<sub>50</sub> определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

Для определения аллостерического эффекта испытуемых веществ на M2 рецептор определили кривую ацетилхолин-воздействие-доза для GIRK1/4-мембранного потока в присутствии постоянной концентрации соответствующего испытуемого вещества (например, 1 мкМ). Для этого после преинкубации клетки испытуемым веществом примерно в течение 20 с и измерения мембранных потоков, перфундировали испытуемое вещество, которое имело такую же концентрацию веществ и определенные концентрации ACh, примерно в течение 10-20 с и измерили мембранные потоки. После применения максимальной концентрации ацетилхолина внутри ряда измерений снова проводят перфузию раствора атропином (10 мкМ), чтобы контролировать M2-селективность эффекта веществ. Аналогично определяют EC<sub>50</sub>-значение в присутствии испытуемого вещества с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла) (см. выше).

Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза определили и дали ему количественную оценку с помощью изменения EC<sub>50</sub>-значения для ацетилхолина в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества.

В-8. Действия испытуемых веществ на изолированное перфундированное сердце крыс.

Самцов крыс Вистар (вид: HsdCpb:WU) весом тела 200-250 г наркотизировали с помощью Narcoren (100 мг/кг. После вскрытия грудной клетки сердце препарируют, вырезают и с помощью канюлирования аорты присоединяют к аппаратуре Langendorff. Сердце обратно перфундируют буферным раствором Кребса-Хенселейта (насыщенным газами на 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>, pH 7,4, 35°C) со следующим составом в ммоль/л: NaCl 118; KCl 3; NaHCO<sub>3</sub> 22; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2; сульфат магния 1,2; CaCl<sub>2</sub> 1,8; глюкоза 10; пируват Na 2 с 9 мл/мин постоянным потоком. Для получения силы сокращений сердца через отверстие в левом ушке предсердия вводят закрепленный на PE-жгуте, заполненный водой баллон из тонкой синтетической пленки в левый желудочек. Баллон был связан с датчиком давления. Установили давление в конце диастолы 5-10 ммГц с помощью объема баллона. Данные усиливают с помощью мостового усилителя и регистрируют на компьютере с помощью ПО LabChart Software (ADInstruments).

Для исследования аллостерического воздействия испытуемых веществ перфундировали сердца с добавлением 300 нмоль/л испытуемого вещества. Через 15 мин добавляют карбахол кумулятивно с возрастающей концентрацией перфузионного раствора. Вытекающее из этого понижение частоты сердечных сокращений сравнили как кривую воздействие-доза с действием на сердца, которые обрабатывали растворителем вместо испытуемого вещества. Сдвиг кривой карбахол-воздействие-доза проанализировали с помощью GraphPad PRISM (сигмоидальной функции доза-отклик) и дали количественную оценку.

В-9. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений у наркотизированных крыс.

Самцов крыс вида (WI) WU Br, заводчик Charles River, первоначально усыпили с помощью наркоза 4-5%-ной ингаляцией изофлурана примерно в течение 3 мин. Затем провели ингаляцию поддерживающим наркозом 1,5%-ным изофлураном. Для этого зафиксировали наркотизированных животных на спине на операционном столе с подогревом. Глубину наркоза проверили с помощью визуального контроля и промежуточных рефлексов Бабинского.

Для применения испытуемого вещества предоставили внутривенный доступ к яремной вене. Затем сделали кожный разрез в продольном направлении от краниальной до каудальной точки и отделили как шейную мускулатуру, так и слюнную железу. Представили правую общую сонную артерию и как проксимально, так и дистально наложили жгуты. С помощью микроинструментария ввели T1P-катетер (1.2F) в сосуд для измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Сначала регистрировали оба параметра в течение 10 мин в базальном состоянии без добавления вещества. Исследуемые вещества растворили в пригодной смеси растворителей и затем вводили в различных дозировках соответственно каждой группе животных через яремную вену с помощью инфузионного насоса в течение 5 мин. Группа, получающая растворитель, считалась контрольной в одинаковых условия проведения испытаний. Замер артериального кровяного давления, а также частоты сердечных

сокращений при условиях введения вещества проводили в течение 20 мин. Данные регистрировали с помощью PowerLab-системы (ADInstruments) и оценивали с помощью программы LabChart (ADInstruments).

В-10. Радиотелеметрическое измерение кровяного давления и частоты сердечных сокращений на бодрствующих крысах.

Для описанного далее измерения на бодрствующих крысах применяли имеющуюся в продаже телеметрическую систему фирмы Data Sciences International DSI, США. Система состоит из трех основных компонентов: (1) имплантируемый передатчик (PhysioTel® телеметрический трансмиттер), (2) приемник (PhysioTel® ресивер), которые соединены с помощью мультиплексора (DSI матрица обмена данными) с (3) компьютером для сбора данных. Телеметрическое устройство делает возможным непрерывным сбор сведений о кровяном давлении, частоте сердечных сокращений и телодвижениях на бодрствующих животных в их обычной среде обитания.

Провели исследования на взрослых самках крыс (линии Wistar Unilever/WU или спонтанно гипертензивные крысы/SHR) весом тела >200 г. Подопытных животных содержали отдельно с имплантированным передатчиком в клетках из материала Makrolon® типа III. Они имеют доступ к обычному корму и воде. Ритм день/ночь в исследовательской лаборатории установили с помощью смены освещения помещения.

Имплантация передатчика.

Используемые телеметрические передатчики (например, PA-C40, HD-S10, DSI) имплантировали испытуемым животным по меньшей мере за 14 дней до начала первого эксперимента в асептических условиях хирургическим путем. Для имплантации бодрствующих животных усыпили с помощью наркоза изофлураном (IsoFlo®, Abbott, введение 5%, содержание 2%), побрили им брюшко и продезинфицировали. После вскрытия брюшной полости вдоль белой линии (Linea alba) вставляли наполненный жидкостью измерительный катетер системы выше бифуркации краниально в нисходящую аорту и закрепляли клеем для ткани (Vetbond™, 3M). Корпус передатчика внутрибрюшинно фиксируют на мускулатуре брюшной стенки и закрывают рану слоями. После операции для профилактики инфекций ввели антибиотик (Урсоциклин® 10%, 60 мг/кг подкожно, 0.06 мл/100г веса тела, ООО Serumwerk Bernburg (Бернбург), Германия), а также анальгетик (Римадил®, 4 мг/кг подкожно, Pfizer, Германия).

Вещества и растворы.

Если не указано иного, то тестируемые вещества давали соответственно каждой группе животных (M=6) орально. Соответственно применяемому объему 2 мл/кг массы тела тестируемые вещества растворяли в пригодной смеси растворителей. Группа животных, которую лечат с применением растворителей, называется контрольная.

Ход испытания.

Измерительное телеметрическое устройство было расположено для 24 животных. К каждой подготовленной крысе, живущей в устройстве, относится соответственно своя приемная антенна (RPC-1 ресивер 1010, DSI). Имплантированные передатчики активировались встроенным снаружи выключателем возбуждения и переключались на передачу при предварительной оценке процесса эксперимента. Излучаемые сигналы можно фиксировать онлайн с помощью системы для сбора данных (Dataquest™ A.R.T. для Windows, DSI или Ponemah, DSI) и обрабатывать соответствующим образом. В обычном ходе эксперимента длительность измерения составляет 10 с: (1) систолическое кровяное давление СКД (SBP), (2) диастолическое кровяное давление ДКД (DBP), (3) среднее артериальное давление САД (MAP), (4) частота сердечных сокращений ЧСС (HR) и (5) активность (ACT). Эти параметры измерили через 24 ч после применения. Регистрацию результатов измерений, управляемую компьютером, повторяли через 5 мин. Исходные файлы, принимаемые в качестве абсолютного значения, исправили в диаграмме в соответствии с реальным измеренным барометрическим давлением (монитором обращений давления окружающей среды; APR-1, DSI).

Анализ.

После окончания испытания исходные файлы сортируют анализирующим ПО (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis или Ponemah, DSI). В качестве нулевого значения принимали момент времени 2 ч перед применением вещества. Данные в течение предварительно установленного времени округлили с помощью определения среднего значения (30 мин-среднее значение).

В-11. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений у анестезированных собак.

Метисов самцов и самок собак (Mongrels, Marshall BioResources, США) весом 20-30 кг обезболили пентобарбиталом (30 мг/кг внутривенно, Narcoren®, Merial, Германия). Панкурония хлорид (Пансуроний-Actavis®, Actavis, Германия, 1 мг/животное внутривенно) при этом дополнительно служит мышечным релаксантом. Собак интубируют и поддерживают дыхание смесью кислорода-воздуха (40/60%, примерно 5-6 л/мин). Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата для искусственного дыхания фирмы GE Healthcare (Avance), который одновременно служил прибором контроля наркоза (CO<sub>2</sub>-анализатор). Наркоз подают вертикально при постоянном вливании пентобарбитала (50 мкг/кг/мин); анальгетическим средством служит фентанил (10 мкг/кг/ч). Альтернативой пентобарби-

талу является использование изофлурана (1-2 об.%).

У собак использовали следующие инструменты:

катетер в мочевом пузыре для опорожнения мочевого пузыря или для измерения потока мочи;

ЭКГ-отведение конечностей (для измерения ЭКГ);

введение наполненной NaCl Fluidmedic-PE-300 мягкой трубки в бедренную артерию. Она связана с датчиком давления (Braun Melsungen, Melsungen, Германия) для измерения системного кровяного давления;

введение наполненного NaCl венозного катетера (Vygon, Германия) в бедренную вену для вливания испытуемых веществ или взятия крови на анализ;

введение катетера типа Millar (типа 350 PC, фирмы Millar Instruments, Хьюстон, США) через левое предсердие или через объединений в A. carotis шлюз для измерения сердечной гемодинамики;

введение катетера Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, фирмы Edwards, Ирвин, США) через V. jugularis в A. pulmonalis для измерения минутного объема сердца, насыщения кислородом, легочно-артериального давления и центрального венозного давления;

установка ультразвукового зонда для измерения потока (Transsonic SystemС, Ithaca, США) в нисходящую аорту для измерения потока аорты;

установка ультразвукового зонда для измерения потока (Transsonic SystemС, Ithaca, США) в левую коронарную артерию для измерения коронарного потока;

установка периферического венозного катетера в Venae cephalicae для вливания пентобарбитала, замещения жидкости и для взятия крови на анализ (для определения уровня вещества в плазме или других клинических значений крови);

установка периферического венозного катетера в Venae saphenae для вливания пентобарбитала и для применения вещества.

Первичные сигналы усиливают в зависимости от обстоятельств (усилитель Gould, фирмы Gould Instrument Systems, Валли Вью, США или монитор Edwards-Vigilance, фирмы Edwards, Ирвин, США) и затем отправляют для обработки данных в систему Ponemah (DataSciences Inc., Миннеаполис, США). Сигналы непрерывно регистрируются в течение всего опыта, обрабатываются в цифровом виде этим программным обеспечением, и берется среднее значение за 30 с.

В-12. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений и неустойчивость частоты сердечных сокращений у здоровых бодрствующих собак.

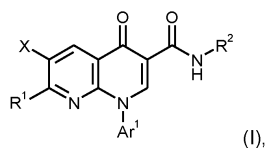
Для характеристики испытуемых веществ относительно их влияния на частоту сердечных сокращений, неустойчивость частоты сердечных сокращений (HRV) и кровяного давления провели телеметрические измерения здоровых самцов собак породы бигль. С применением наркоза изофлураном животным сначала имплантировали телеметрический передатчик (модель L21, фирма Data Sciences International, США). При этом после левосторонней торакотомии установили датчики давления в аорту и в левый желудочек. Затем для регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) установили электроды на сердце. Потом животных вернули в помещение для их содержания для заживления ран с применением антибиотиков (Clindamycin, Zoetis, Германия) и анальгетиков (Fentanyl, Janssen, Германия). С помощью антенн, установленных в помещении для животных, передавали сигналы о кровяном давлении и ЭКГ на компьютер с системой сбора данных и представляли их в цифровой форме с помощью ПО для анализа (Ponemah, Data Sciences International, США). Телеметрическое устройство способствовало непрерывному сбору сведений о кровяном давлении и сигналах ЭКГ у бодрствующих животных. Технические детали можно взять из документов фирмы-производителя (Data Sciences International, США).

Испытуемые вещества здоровые собаки принимали орально в виде желатиновых капсул в смеси подходящих растворителей. Группа животных, которую лечат с применением лекарственной основы, называется контрольная. Телеметрическое измерение начали до приема вещества и регистрировали на протяжении нескольких часов. Графическое представление временных протеканий данных с рассчитанным временным значением осуществляли с помощью GraphPadPrism Software (GraphPad, США). Для анализа HRV использовали данные ЭКГ анализа неустойчивости частоты сердечных сокращений ("frequency-domain"). Для этого применяли R-R-интервалы предоставленных EKG's. Данные, выходящие за рамки ранее определенных диапазонов 0,2-1,5 с, исключают из анализа. Исключенные данные заменяют значениями, которые были получены с помощью линейной интерполяции. Эти данные конвертируют с помощью сплайн-интерполяции в расположенные на одинаковом расстоянии точки поддержки. Затем для анализа неустойчивости частоты сердечных сокращений данные разделили на 30 с этапов в пакеты длиной 300 с. Для каждого пакета данных принимали в расчет преобразование Фурье. Затем из этого калькулировали результат на три диапазона частот ( $vlf=0.0033-0.04$  1/с;  $lf=0.04-0.15$  1/с;  $hf=0.15-0.5$  1/с). Для характеристики испытуемого вещества использовали общую производительность (сумму всех трех диапазон частот) для HRV-анализа.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)

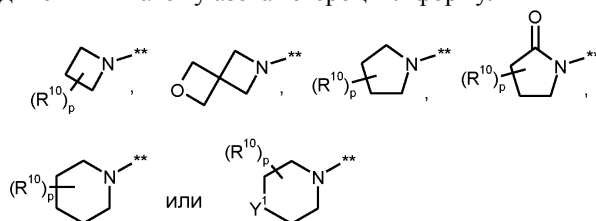


в которой X означает галоген;

R<sup>1</sup> означает водород,

или означает-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> означает водород, метил, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидроксилом или до трех раз фтором, R<sup>5</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкил могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, метилом, дифторметилом, трифторметилом, гидроксилом, гидроксикарбонилем, оксо, метокси, дифторметокси, трифторметокси, циано и далее до четырех раз фтором,

или означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

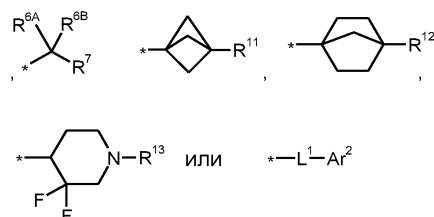
R<sup>10</sup> представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,

p представляет собой число 0, 1 или 2,

причем в случае, когда заместители R<sup>10</sup> встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными;

Y<sup>1</sup> представляет собой -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- или -O-;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил,

R<sup>6B</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, циклопропил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, метоксиметил или трифторметоксиметил,

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или до четырех раз замещенный фтором (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил может быть замещен амино, гидроксилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и до пяти раз фтором, где (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси может быть замещен до пяти раз фтором,

R<sup>11</sup> означает водород,

R<sup>12</sup> означает метоксикарбонил,

R<sup>13</sup> означает водород или трет-бутоксикарбонил,

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -C(R<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>)-(C(R<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>))<sub>m</sub>-,

где m представляет собой 0 или 1,

R<sup>8A</sup> представляет собой водород или метил,

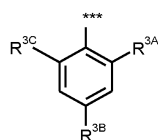
R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил, трифторметил, пентафтормэтил или трифторметоксиметил,

R<sup>9A</sup> и R<sup>9B</sup> независимо друг от друга представляют собой водород или метил,

Ar<sup>2</sup> означает фенил,

причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом,

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

$R^{3A}$  означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

$R^{3B}$  означает водород или фтор,

$R^{3C}$  означает водород, фтор, хлор или метил,

или означает пиридиновое кольцо, связанное с атомом углерода кольца, причем пиридиновое кольцо может быть замещено один или два раза фтором, хлором, циано, метилом или трифторметилом, а также его соли.

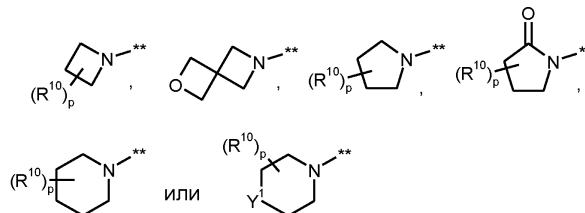
2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой

X означает фтор, хлор или бром;

$R^1$  означает водород,

или означает  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  означает водород, метил или этил и  $R^5$  означает  $(C_1-C_3)$ алкил, до четырех раз замещенный фтором, причем  $(C_1-C_3)$ алкил может быть замещен гидроксилом,

или означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

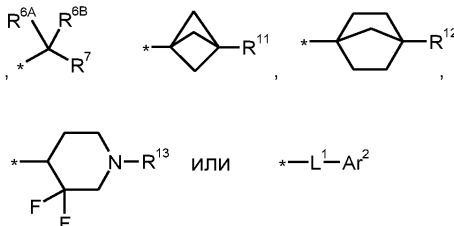
$R^{10}$  представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,

p представляет собой число 0, 1 или 2,

причем в случае, когда заместители  $R^{10}$  встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными;

$Y^1$  представляет собой -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- или -O-;

$R^2$  означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

$R^{6A}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ алкил,

$R^{6B}$  означает метил, этил, изопропил, циклопропил, монофторметил, дифторметил или трифторметил,

$R^7$  означает до пяти раз замещенный фтором  $(C_1-C_4)$ алкил, до четырех раз замещенный фтором  $(C_3-C_5)$ циклоалкил, метоксиметил или трифторметоксиметил,

$R^{11}$  означает водород,

$R^{12}$  означает метоксикарбонил,

$R^{13}$  означает водород или трет-бутоксикарбонил,

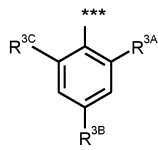
$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{8A}R^{8B}-$ ,

где  $R^{8A}$  представляет собой водород,

$R^{8B}$  представляет собой водород, метил, трифторметил, пентафторэтил или трифторметоксиметил,

$Ar^2$  означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором или хлором;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

$R^{3A}$  означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

$R^{3B}$  означает водород или фтор,

$R^{3C}$  означает водород, фтор, хлор или метил,

или означает пиридиновое кольцо, связанное с атомом углерода кольца, причем пиридиновое кольцо может быть замещено один или два раза фтором, хлором или циано,

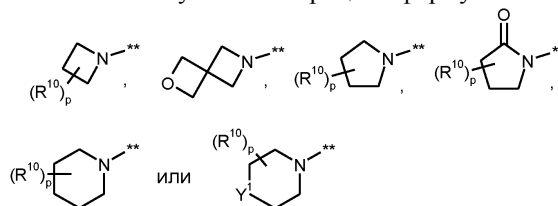
а также его соли.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, в которой

X означает фтор, хлор или бром;

R<sup>1</sup> означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> означает метил или этил и R<sup>5</sup> означает метил, 2-гидроксиэтил или 2-гидроксипропил,

или означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы,

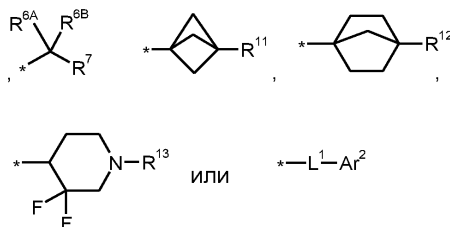
R<sup>10</sup> представляет собой фтор, метил, гидроксил, гидроксиметил, метоксикарбонил или ацетилокси,

p представляет собой число 0, 1 или 2,

причем в случае, когда заместители R<sup>10</sup> встречаются неоднократно, их значения соответственно могут быть одинаковыми или различными,

Y<sup>1</sup> представляет собой -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- или -O-;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота,

R<sup>6A</sup> означает водород, метил или этил,

R<sup>6B</sup> означает метил, этил, трифторметил, изопропил или циклопропил,

R<sup>7</sup> означает метил, этил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, изопропил, изобутил, метоксиметил, трифторметоксиметил или циклопропил,

R<sup>11</sup> означает водород,

R<sup>12</sup> означает метоксикарбонил,

R<sup>13</sup> означает водород или трет-бутоксикарбонил,

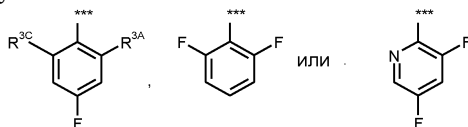
L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>8A</sup>R<sup>8B</sup>-,

где R<sup>8A</sup> представляет собой водород,

R<sup>8B</sup> представляет собой водород, метил или трифторметил,

Ag<sup>2</sup> означает фенил, причем фенил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором или хлором;

Ag<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,

R<sup>3A</sup> означает фтор или хлор,

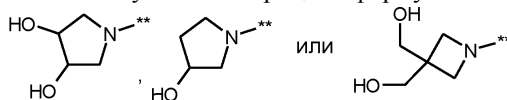
R<sup>3C</sup> означает водород или фтор,

а также его соли.

4. Соединение формулы (I) по одному из пп.1-3, в которой

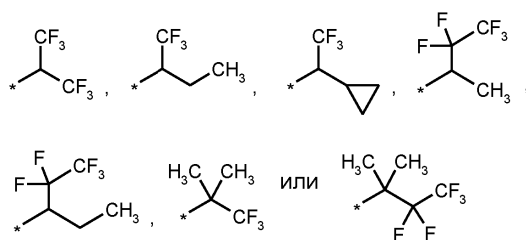
X означает фтор;

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы

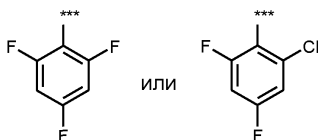


где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



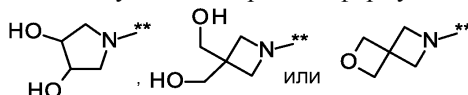
где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота;  
Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,  
а также его соли.

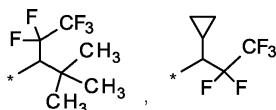
5. Соединение формулы (I) по одному из пп.1 или 2, в которой  
X означает фтор;

R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы



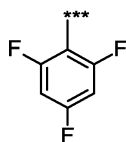
где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



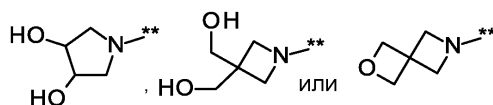
где \* обозначает место присоединения амидной группировки к атому азота;

Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



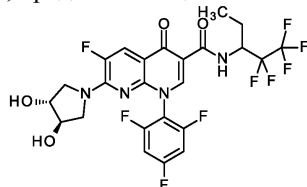
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота,  
а также его соли.

6. Соединение формулы (I) по одному из пп.1-3, в которой R<sup>1</sup> означает присоединенный к атому азота гетероцикл формулы

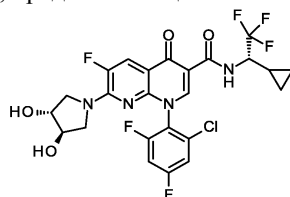


где \*\* обозначает место присоединения к остатку молекулы.

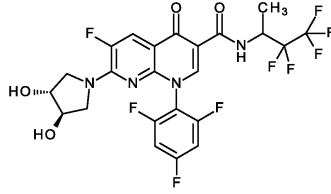
7. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



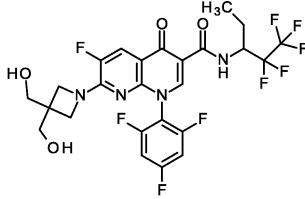
8. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



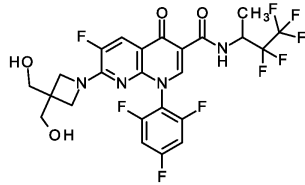
9. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



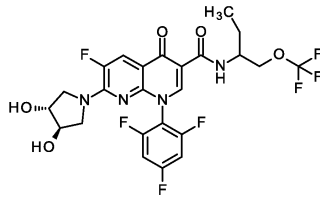
10. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



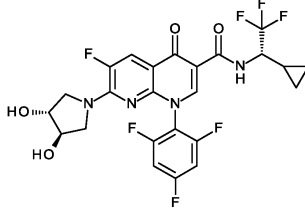
11. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



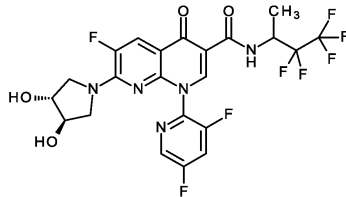
12. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



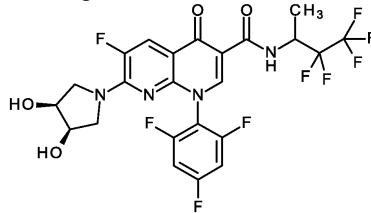
13. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



14. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы

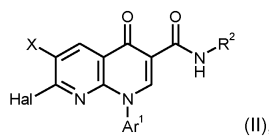


15. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой соединение формулы



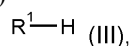
16. Способ получения соединения формулы (I), как определено в одном из п.п.1-6, отличающийся тем, что:

[A] соединение формулы (II)



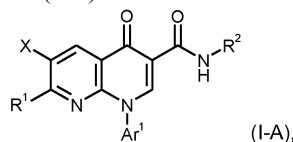
в которой X, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, которые указаны в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I); и

Hal означает фтор, хлор, бром или йод, превращают с соединением формулы (III)



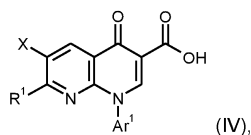
в которой R<sup>1</sup> имеет указанные в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I) значения, причем R<sup>1</sup> не означает водород,

в амид карбоновой кислоты формулы (I-A)



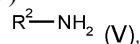
в которой X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют указанные в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I) значения, причем R<sup>1</sup> не означает водород; или

[B] соединение формулы (IV)

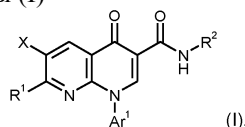


в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I) значения,

превращают с соединениями формулы (V)



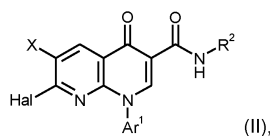
в которой R<sup>2</sup> имеет значение, которое указано в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I), в амид карбоновой кислоты формулы (I)



в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I) значения.

17. Способ по п.16, в котором дополнительно полученные соединения формулы (I) разделяют на их энантиомеры и/или диастереомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) основаниями или кислотами превращают в их соли.

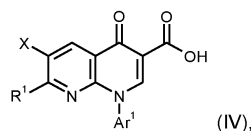
18. Соединение формулы (II)



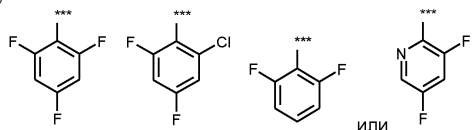
в которой X, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, которые указаны в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I); и

Hal означает фтор, хлор, бром или йод.

19. Соединение формулы (IV)

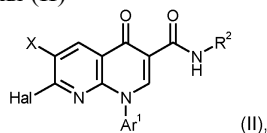


в которой X и R<sup>1</sup> имеют значения, которые указаны в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I); Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



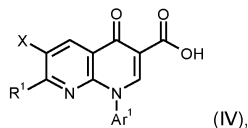
где \*\*\* обозначает место присоединения к атому азота.

20. Применение соединения формулы (II)



в которой X, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, которые указаны в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I); и

Hal означает фтор, хлор, бром или йод,  
или соединения формулы (IV)



в которой X, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, которые указаны в одном из пп.1-6 для соединений формулы (I),

для получения соединения формулы (I) по одному из пп.1-6.

21. Применение соединения, как определено в одном из пп.1-15, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний.

22. Применение соединения формулы (I), как определено в одном из пп.1-15, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарных сердечных заболеваний, предсердной и желудочковой аритмии, почечной недостаточности и нефропатии.

