(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 038455 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.31

(21) Номер заявки
201991008

(22) Дата подачи заявки
2017.10.19

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АРИТМИИ

(31) **PCT/CN2016/102928; 62/410,930; 62/413,292**
(32) **2016.10.21; 2016.10.21; 2016.10.26**
(33) **CN; US; US**
(43) **2019.09.30**
(86) **PCT/IB2017/056515**
(87) **WO 2018/073788 2018.04.26**

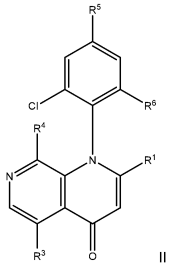
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Барб Гийом, Бебернитц Грегори Рэймонд (US), Гэн Сыцун (CN), Гулгезе Эффимиу Хатидже Белгин (US), Ляо Лв (CN), Ма Фупэн, Мо Жовэй, Паркер Дэвид Томас, Пэн Юньшань, Пойкерт Штефан, Ямада Кен, Ясосима Кайо (US)

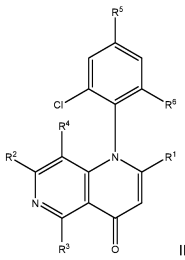
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2009104819
WO-A1-03027113

(57) Настоящее изобретение предусматривает соединение формулы II или III или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 и R^3-R^6определены в формуле изобретения, и пути их терапевтического применения для лечения заболевания или нарушения, восприимчивого к ингибированию рецептора GIRK.



II



III

038455 B1

038455 B1

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предусмотрены нафтиридиноновые соединения, их применение для ингибирования канала GIRK 1/4 и способы лечения заболеваний посредством их применения.

Предпосылки изобретения

Нормальный сердечный цикл начинается в синоатриальном узле, в котором образуется возбуждающий электрический стимул, который упорядоченным образом распространяется по миокарду предсердий и желудочков с индуцированием сокращения (систолы). На клеточном уровне возбуждающий электрический импульс вызывает потенциал действия сердечной мышцы. Он характеризуется начальной быстрой деполяризацией мембраны с последующей фазой плато и затем реполяризацией с возвращением к потенциалу покоя мембраны. Потенциал действия сердечной мышцы регулирует распространение сигнала по сердцу. Например, величина начальной клеточной деполяризации определяет скорость, с которой распространяются возбуждающие стимулы. Продолжительность фазы реполяризации определяет продолжительность потенциала действия (APD) и рефрактерный период или время, в течение которого кардиомиоцит не может реагировать на другой электрический стимул.

Нарушения в потенциале действия сердечной мышцы ассоциированы с аритмией. Например, чрезмерное уменьшение продолжительности потенциала действия и ассоциированного рефрактерного периода могут обеспечить основу для так называемой реципрокной тахикардии. При данном состоянии вместо нормального распространения сердечный импульс возвращается к месту своего возникновения через возбуждаемую ткань с образованием петли риентри (Waldo and Wit, 1993. Mechanism of cardiac arrhythmias. Lancet 341, 1189-1193). Полагают, что существующие антиаритмические лекарственные средства III класса действуют посредством увеличения APD и ассоциированного эффективного рефрактерного периода (ERP), тем самым сводя к минимуму риск повторного возбуждения и последующего образования петель риентри, вызывающих фибрилляцию (Singh B.N. and Vaughan Williams, E.M., 1970. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH3474. British Journal of pharmacology 39, 675-687).

Определенные антиаритмические лекарственные средства III класса (например, соталол) применяют в лечении фибрилляции предсердий (AF). AF является наиболее распространенной формой устойчивой сердечной аритмии у людей и характеризуется фибрилляционными сокращениями, которые нарушают функционирование предсердий. AF ассоциирована с нежелательными сердечнососудистыми явлениями. В частности, наличие AF является независимым фактором риска для тромбоэмболического инсульта, сердечной недостаточности и смертности от любой причины (Estes et al., (2008). Journal of the American College of Cardiology 51, 865-884) (Fang et al., 2008. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 51, 810-815). AF также может снижать качество жизни у некоторых пациентов, вызывая ощущения сильного сердцебиения и уменьшая переносимость физической нагрузки (Thrall et al., 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. The American journal of medicine 119, 448.e441-419). Цель антиаритмической терапии в отношении AF заключается в избегании таких нежелательных эффектов и результатов.

Недостаток существующих антиаритмических лекарственных средств III класса заключается в том, что они приводят к пролонгированию эффективного рефрактерного периода как в предсердиях, так и в желудочках. Чрезмерное пролонгирование в ткани желудочков увеличивает интервал QTc и может оказывать проаритмический эффект, и известно, что определенные лекарственные средства с данным механизмом действия (например, дофетилид) вызывают потенциально угрожающие жизни виды желудочковой аритмии, такие как желудочковая тахикардия типа "пируэт" (Redfern et al., 2003. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovascular research 58, 32-45). Таким образом, существует необходимость в новой антиаритмической терапии в отношении AF, которая селективно нацелена на ткань предсердий, а не желудочков.

Конфигурация и продолжительность потенциала действия сердечной мышцы контролируется на клеточном уровне посредством действия нескольких различных трансмембранных ионных каналов. Например, начальная фаза деполяризации опосредована притоком ионов натрия через специфический для сердца канал Na_vl. 5. Калиевые каналы отвечают за следующую фазу реполяризации и, таким образом, способствуют регуляции общей продолжительности потенциала действия. Действительно, антиаритмические лекарственные средства III класса, которые нацелены на калиевые каналы (например, дофетилид), обеспечивают пролонгирование как продолжительности потенциала действия, так и эффективного рефрактерного периода. Существует несколько различных типов трансмембранных калиевых каналов (Schmitt et al., 2014. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. Physiological reviews 94, 609-653; Tamargo et al., 2004. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovascular research 62, 9-33), в том числе потенциалзависимые каналы (Kv1-9); кальций-активируемые каналы (KCa1-2); двупоровые каналы (например, TASK); каналы внутреннего выпрямления (Kir1-6).

Тогда как большинство калиевых каналов в сердце участвуют в реполяризации как в ткани предсердий, так и желудочков у людей, полагают, что два канала, K_v1.5 и GIRK1/4 (т.е. G-белок-связанный

калиевый канал внутреннего выпрямления 1/4), экспрессируются исключительно в предсердиях (Gaborit et al., 2007. Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. The Journal of physiology 582, 675-693). Данный специфический для предсердий паттерн экспрессии делает их особенно привлекательными мишенями для новых антиаритмических видов терапии в отношении AF, поскольку они не должны обладать нежелательными эффектами в отношении желудочков существующих лекарственных средств III класса, таких как дофетилид.

У млекопитающих экспрессируются четыре различных канала GIRK (GIRK 1, 2, 3 и 4; кодируемые KCNJ3, KCNJ6, KCNJ9 и KCNJ5 соответственно). Такие трансмембранные белки расположены в виде тетрамеров (либо гомо-, либо гетеротетрамеров) с образованием функционального калиевого канала (Krapivinsky et al. , 1995. The G-protein-gated atrial K+ channel IKACh is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+)-channel proteins. Nature 374, 135-141). Такие каналы являются лиганд-управляемыми (т.е. регулируемыми посредством связывания лигандов с рецепторами, сопряженными с Gi-белком, присутствующими в той же клеточной мембране). Например, канал GIRK1/4 представляет собой гетеротетрамер (по две субъединицы, каждая из GIRK1 и GIRK4), выражено экспрессируемый в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, а также в миокарде предсердий (Wickman et al., 1999. Structure, G protein activation, and functional relevance of the cardiac G protein-gated K+ channel, IKACh. Annals of the New York Academy of Sciences 868, 386-398). Одной функцией данного канала является опосредование автономной регуляции частоты сердечных сокращений. Ацетилхолин, высвобождаемый при парасимпатической стимуляции эфферентных нейронов блуждающего нерва сердца, связывается с сопряженными с Gi мускариновыми рецепторами M2 в сердце. Это освобождает субъединицы Gβγ, что в свою очередь открывает каналы GIRK1/4 с обеспечением оттока калия из кардиомиоцитов и, таким образом, способствует реполяризации мембраны. При спонтанной деполяризации пейсмейкерных клеток синоатриального узла величина данной реполяризации определяет время между деполяризациями и, следовательно, частоту сердечных сокращений. Поскольку он регулируется ацетилхолином, ток, опосредованный каналом GIRK1/4, называется I_{KAch} (Wickman et al., 1999).

Несколько наборов данных указывают на GIRK1/4 как на требуемую антиаритмическую мишень для AF. У животных стимуляция блуждающего нерва способствует высвобождению ацетилхолина из афферентных волокон блуждающего нерва и увеличению I_{KAch}. Это в свою очередь сокращает продолжительность потенциала действия в предсердиях (но не в желудочках) и эффективного рефрактерного периода и может вызвать AF посредством механизма риентри (Hashimoto et al., 2006. Tertiapin, a selective IKACh blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society 54, 136-141). Было показано, что в тканях предсердий от людей с хронической AF, а также от животных, подвергнутых сверхчастой электрической стимуляции предсердий (общепризнанная модель для обеспечения электрического ремоделирования и восприимчивости к AF), регуляция I_{KAch} нарушена. В частности, канал является, как правило, конститутивно открытым, даже в отсутствие ацетилхолина (Cha et al., 2006. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. Circulation 113, 1730-1737; Voigt et al., 2014. Constitutive activity of the acetylcholine-activated potassium current IK,ACh in cardiomyocytes. Advances in pharmacology (San Diego, Calif) 70, 393-409). В данных исследованиях у пациентов и животных наблюдали, что APD/ERP в предсердиях является коротким.

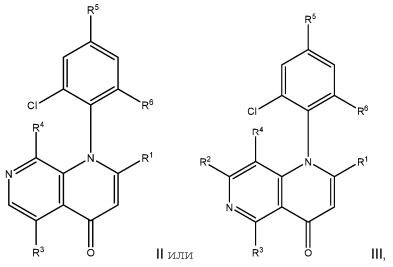
Таким образом, разработка блокаторов GIRK1/4 будет полезной для лечения видов сердечной аритмии, таких как фибрилляция предсердий.

Краткое описание изобретения

Остается необходимость в новых средствах лечения и видах терапии в отношении аритмии. В настоящем изобретении предусмотрены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и их комбинации, при этом соединения представляют собой блокаторы канала GIRK1/4. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения, предупреждения или снижения тяжести сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и/или синдрома слабости синусового узла, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества блокатора канала GIRK1/4.

В данном документе описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения.

В определенных аспектах в данном документе представлено соединение формулы II или III:



где R^1 представляет собой C_{1-4}алкил, -CN, C_{1-4}алкоксиC_{1-4}алкил, галоген-C_{1-4}алкил, -CH=N-OH, гидрокси-C_{1-4}алкил, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ или C_{3-5}циклоалкил;

R^3 представляет собой $-OR^a$; $-NHR^b$; $-C(O)NH_2$;

C(O) [гидроксиC_{1-4}алкил];

4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH и гидроксиC_{1-4}алкила; и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S и необязательно замещенное одним или несколькими C_{1-4}алкилами; или R^3 представляет собой C_{1-4}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O) [гидроксиC_{1-4}алкил] и $-OR^c$;

R^a представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$, $-NHS(O)_2C_{1-4}$алкила и 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и

5, который дополнительно необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и гидроксиC_{1-4}алкила; или

R^a представляет собой $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6, и m равняется 1-6;

R^b представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$,-C(O)NH-(гидроксиC_{1-4}алкил), 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, $-SO_2$ C_{1-4}алкила и -NHS $(O)_2C_{1-4}$алкила; или

R^b представляет собой $-S(O)_2$-5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; или

R^b представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, необязательно замещенный одной или несколькими гидроксигруппами; или

R^b представляет собой H, $-OR^c$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6, и m равняется 1-6;

R^c представляет собой H или гидроксиC_{1-4}алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-4}алкокси, галоген, C_{1-4}алкил или $-NH-C_{1-4}$алкил;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4}алкил, C_{3-5}циклоалкил;

R^5 представляет собой H, галоген или CN; или

R^5 представляет собой C_{2-6}алкинил, необязательно замещенный NR^gR^h, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил; или R^g и R^h образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, при этом гетероатом может находиться в его окисленной форме; и при этом указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен C_{1-4}алкилом; и

R^6 представляет собой галоген или CN;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, восприимчивого к ингибированию рецептора GIRK.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ или предупреждения заболевания или нарушения, восприимчивого к ингибированию рецептора GIRK, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрированы порошковые рентгеновские дифрактограммы примера 1 с гидратной формой B.

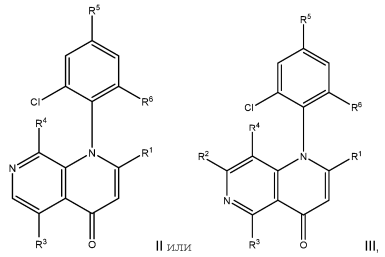
На фиг. 2 проиллюстрированы результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для примера 1 с гидратной формой B с применением тигля для образца с отверстиями.

На фиг. 3 проиллюстрированы результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для примера 1 с гидратной формой B с применением герметичного тигля для образца.

На фиг. 4 проиллюстрированы результаты термогравиметрического анализа (TGA) для примера 1 с гидратной формой B.

Подробное описание

Таким образом, в варианте осуществления 1 в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы II или III:



II или III,

где R^1 представляет собой C_{1-4}алкил, -CN, C_{1-4}алкоксиC_{1-4}алкил, галоген-C_{1-4}алкил, -CH=N-OH, гидрокси-C_{1-4}алкил, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ или C_{3-5}циклоалкил;

R^3 представляет собой $-OR^a$; $-NHR^b$; $-C(O)NH_2$;

C(O)[гидроксиC_{1-4}алкил];

4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH и гидроксиC_{1-4}алкила; и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S и необязательно замещенное одним или несколькими C_{1-4}алкилами; или

R^3 представляет собой C_{1-4}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O) [гидроксиC_{1-4}алкил] и $-OR^c$;

R^a представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$, -NHS $(O)_2C_{1-4}$алкила и 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, который дополнительно необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и гидроксиC_{1-4} алкила; или

R^a представляет собой-$[CH_2-CH_2-O]_n$-H, -$[CH_2-CH_2-O]_m$-CH_3 или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6, и m равняется 1-6;

R^b представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$,-C(O)NH-(гидроксиC_{1-4}алкил), 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, $-SO_2$ C_{1-4}алкила и -NHS $(O)_2C_{1-4}$алкила; или

R^b представляет собой $-S(O)_2$-5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; или

R^b представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, необязательно замещенный одной или несколькими гидроксигруппами; или

R^b представляет собой H, $-OR^c$; -$[CH_2-CH_2-O]_n$-H, -$[CH_2-CH_2-O]_m$-CH_3 или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6, и m равняется 1-6;

R^c представляет собой H или гидроксиC_{1-4}алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-4}алкокси, галоген, C_{1-4}алкил или -NH-C_{1-4}алкил;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4}алкил, C_{3-5}циклоалкил;

R^5 представляет собой H, галоген или CN; или

R^5 представляет собой C_{2-6}алкинил, необязательно замещенный NR^gR^h, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил; или R^g и R^h образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, при этом гетероатом может находиться в его окисленной форме; и при этом указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен C_{1-4}алкилом; и

R^6 представляет собой галоген или CN;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Если не указано иное, термин "соединения по настоящему изобретению" или "соединения по данному изобретению" относится к соединениям формулы II или III, и их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры),ротамерам, таутомерам и изотопно-меченым соединениям (включая замещения дейтерием), а также изначально образованным фрагментам.

Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения, если не указано иное, и при необходимости термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот.

Следует отметить, что применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не предусматривает иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает ссылку на одно или несколько

соединений и т.д.

Термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному (или с прямой цепью, или линейному) углеводородному фрагменту, содержащему 1-6 атомов углерода. Предпочтительно алкил содержит 1-4 атома углерода. C_{1-4} алкил относится к алкильной цепи, содержащей 1-4 атома углерода. C_{1-6}алкил относится к алкильной цепи, содержащей 1-6 атомов углерода.

Применяемый в данном документе термин "галогеналкил" (т.е. галоген-C_{1-4}алкил) относится к алкилу (т.е. C_{1-4}алкилу), определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими галогеновыми группами, определенными в данном документе. Предпочтительно галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, в том числе пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогеновых групп в алкиле. Предпочтительно полигалогеналкил содержит не более 12, или 10, или 8, или 6, или 4, или 3, или 2 галогеновых групп. Иллюстративные примеры галогеналкила представляют собой фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Термин "галоген-C_{1-4}алкил" относится к углеводороду, содержащему от одного до четырех атомов углерода и замещенному одной или несколькими галогеновыми группами.

Применяемый в данном документе термин "гидроксиалкил" (т.е. гидрокси-C_{1-4}алкил) относится к алкилу (т.е. C_{1-4}алкилу),определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими гидроксигруппами, определенными в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "алкоксиалкил" (т.е. C_{1-4}алкоксиC_{1-4}алкил) относится к алкилу (т.е. C_{1-4}алкилу),определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими алкоксигруппами (т.е. C_{1-4}алкокси), определенными в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "алкокси" (т.е. относится к радикалу алкил-О-, где алкил определен в данном документе выше. Иллюстративные примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси- и т.п. Предпочтительно алкоксигруппы содержат приблизительно 1-8, более предпочтительно приблизительно 1-4 атома углерода.

Применяемый в данном документе термин "галогеналкокси" (т.е. галоген-C_{1-4}алкокси) относится к алкокси, определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими галогеновыми группами, определенными в данном документе.

Применяемый в данном документе термин "C_{3-5}циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим моноциклическим углеводородным группам из 3-5 атомов углерода. Иллюстративные моноциклические углеводородные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклопентенил.

Термин "гетероарил" включает моноциклический гетероарил, содержащий от 5 или 6 членов кольца, выбранных из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, и при этом каждый гетероатом независимо выбран из О, N или S, где S и N могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероарильный радикал может быть связан посредством атома углерода или гетероатома (например, посредством N).

Типичные моноциклические гетероарильные группы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, окса-2,3-диазолил, окса-2,4-диазолил, окса-2,5-диазолил, окса-3,4-диазолил, тиа-2, 3-диазолил, тиа-2,4-диазолил, тиа-2,5-диазолил, тиа-3,4-диазолил, 3-, 4-, или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазолил, 4- или 5-1,2,3-триазолил, тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил.

Применяемый в данном документе, и если не указано иное, термин "гетероциклил" относится к необязательно замещенному насыщенному или ненасыщенному неароматическому (частично ненасыщенному) кольцу, которое является 4-, 5-, 6-, или 7-членным моноциклическим, и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из О, S и N, где N и S также могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Гетероциклильный радикал может быть связан посредством атома углерода или гетероатома (например, N). В одном варианте осуществления гетероциклильный фрагмент представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 4-7 атомов в кольце и необязательно содержащее дополнительный гетероатом, выбранный из О, S или N. Гетероциклическая группа может быть присоединена при гетероатоме или атоме углерода. Примеры гетероциклов включают дигидрофуранил, диоксоланил, диоксанил, дитианил, пиперазинил, пирролидин, дигидропиранил, оксатиоланил, дитиолан, оксатианил, тиоморфолино, оксиранил, азиридинил, оксетанил, оксепанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолино, пиперазинил, азепинил, оксапинил, оксаазепанил, оксатианил, тиепанил, азепанил, диоксепанил и диазепанил.

Различные (перечисленные) варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе. Будет понятно, что характеристики, описанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими описанными характеристиками с получением дополнительных вариантов осуще-

ствления настоящего изобретения.

В варианте осуществления 2 настоящее изобретение относится к соединению варианту осуществления 1, где R^1 представляет собой CH_3, циклопропил, $-CH_2OH$ или CH=NH-OH; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 3 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2, где R^2 представляет собой H или $-NH-CH_3$; или его фармацевтически приемлемой соли.

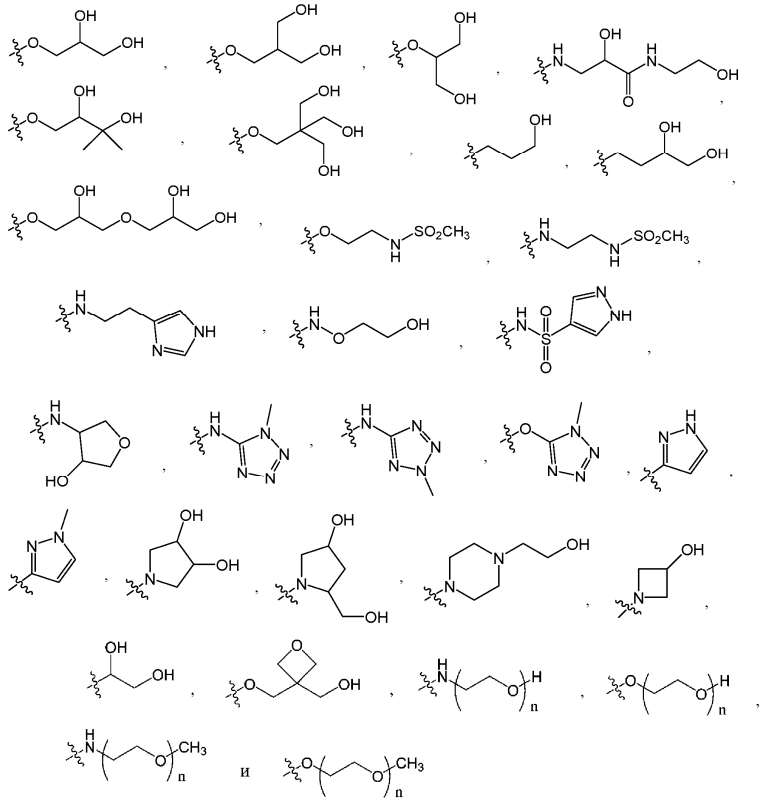
В варианте осуществления 4 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где R^4 представляет собой H или галоген; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 5 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где R^5 представляет собой H, F, CN или C_{2-4}алкинил, замещенный тиоморфолином; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 6 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R^6 представляет собой Cl или CN; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 7 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где R^3 представляет собой гидроксиС$_{1-4}$алкил, гидроксиС$_{1-6}$алкокси, $-O-(CH_2CH_2-O)_nH$, $-O-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, $-NH-(CH_2CH_2O)_nH$, $-NH-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, азетидин, замещенный гидроксилом, пирролидин, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила и гидроксиС$_{1-4}$алкила или пиперазин, замещенный гидроксиС$_{1-4}$алкилом; или его фармацевтически приемлемой соли.

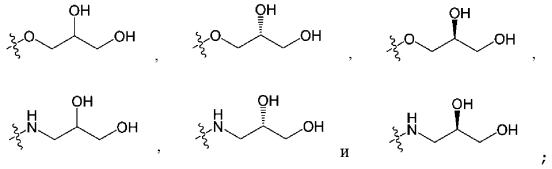
В варианте осуществления 8 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где R^3 выбран из следующих групп:



где n равен 2-6;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 9 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где R^3 выбран из следующих групп:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 12 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 1, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2OH, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой $-OR^a$ или $-NHR^b$, R^4 представляет собой Cl, R^5 представляет собой H или F, и R^6 представляет собой Cl; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 11 настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метансульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

5-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанонадекан-19-илокси)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)амино)-2-гидрокси-N-(2-гидроксиэтил)пропанамида;

3,5-дихлор-4-(5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-2-гидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

N-(2-((1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)амино)этил)метансульфонамида;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-5-фторбензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(2,3,4-тригидроксибутокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2R,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

5-((2-(1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метансульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-(((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-2-циклопропил-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

4-(5-((2-(1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-

метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-метокси-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-8-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(2-метил-4-оксо-5-(1H-пиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3,5-дихлор-4-(2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-

(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиацетил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропокси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,4-дигидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(4-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она и

(8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метилдигидрофосфата; или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она; и

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она; или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 13 настоящее изобретение относится к соединению, представляющему собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В варианте осуществления 14 в настоящем изобретении представлена гидрата (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей один или несколько пиков, выбранных из 7,0±0,2°2θ, 14,1±0,2°2θ, 18,5±0,2°2θ, 24,7±0,2°2θ, 26,0±0,2°2θ и 26,9±0,2°2θ, при измерении с применением излучения CuKα с длиной волны 1,5418 Å и при температуре, составляющей 22°C.

Термин "по сути такой же" со ссылкой на положения пиков рентгеновской дифракции означает, что принимаются во внимание типичная изменчивость положения и интенсивности пика. Например, специалист в данной области техники поймет, что положения пика (2θ) будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, как правило, до 0,2°. Иногда изменчивость может составлять более 0,2° в зависимости от различий в калибровке устройства. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что значения относительной интенсивности пика будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, полученной поверхностью образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться только как качественный показатель.

В зависимости от выбора исходных веществ и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смеси стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделять с применением традиционных методик. В случае если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. В случае если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также подразумевается включение всех таутомерных форм.

Применяемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологические эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино-и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы II или III в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также изотопно-меченых форм соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранной атомной массой или массовым числом.

Изотопы, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^{2}H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой устойчивостью к инактивации в процессе метаболизма, например увеличенный период полувыведения in vivo, или сниженные нормы дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса или переносимости. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы II или III. Концентрацию дейтерия можно определить посредством коэффициента изотопного обогащения. Применяемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение распространенности изотопа и распространенности в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно применять в отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I соответственно. Следовательно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, которые включают один или несколько любых вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивных изотопов, таких как ^{3}H и ^{14}C, или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^{2}H и ^{13}C. Такие изотопно-меченые соединения являются пригодными в метаболических исследованиях (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например, ^{2}H или ^{3}H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно подходящим для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах и способах получения, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D_2O, d_6-ацетон, d_6-DMSO.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, пригодному в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие абсорбцию, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазочные средства, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или снижать тяжесть симптомов, облегчать состояния, замедлять или сдерживать прогрессирование заболевания, или предупреждать заболевание и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или уменьшения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного каналом GIRK1/4, или (ii) ассоциированного с активностью канала GIRK1/4, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) канала GIRK1/4; или (2) уменьшения или ингибирования активности канала GIRK1/4; или (3) уменьшения или ингибирования экспрессии канала GIRK1/4. В другом неограничивающем варианте осуществления тер-

мин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным в отношении по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности канала GIRK1/4; или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии канала GIRK1/4.

Применяемый в данном документе термин "субъект" относится к людям, мужчинам или женщинам. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Применяемый в данном документе термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относится к снижению или ослаблению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному снижению исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Применяемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или снижению тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или уменьшению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая таковые, которые могут быть неочевидными для пациента.

Применяемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или замедлению начала или прогрессирования заболевания или нарушения.

Применяемые в данном документе термины в формах единственного числа и подобные термины, применяемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать с охватом форм как единственного числа, так и множественного числа, если в данном документе не указано иное или нет явного противоречия по контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или нет иного явного противоречия по контексту. Применение любых и всех примеров или примерных формулировок (например, "такой как") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом. Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантиомерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом предусматривает энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 50%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 60%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 70%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 80%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 90%, энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 95%, или энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%, в (R)-или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс- (E)-форме.

Соответственно, применяемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых геометрических (цис- или транс-) стереоизомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы посредством известных способов, например посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основный фрагмент таким образом может быть использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-O,O'-п-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

В настоящем изобретении также предусмотрены пролекарства на основе соединений по настоящему изобретению, которые превращаются in vivo в соединения по настоящему изобретению. Пролекарство представляет собой активное или неактивное соединение, которое химически модифицировано посредством физиологического действия in vivo, такого как гидролиз, метаболизм и т. п. в соединение по настоящему изобретению после введения пролекарства субъекту. Пригодность и методики, используе-

мые для изготовления и применения пролекарств, хорошо известны специалистам в данной области техники. Пролекарства можно по существу разделить на две неисключительные категории: пролекарства-биопредшественники и пролекарства-носители. См. The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Как правило, пролекарства-биопредшественники представляют собой соединения, которые являются неактивными или обладают низкой активностью по сравнению с соответствующим активным соединением лекарственного средства, которые содержат одну или несколько защитных групп и превращаются в активную форму посредством метаболизма или сольволиза. Как форма активного лекарственного средства, так и любые высвобожденные продукты метаболизма должны обладать приемлемо низкой токсичностью.

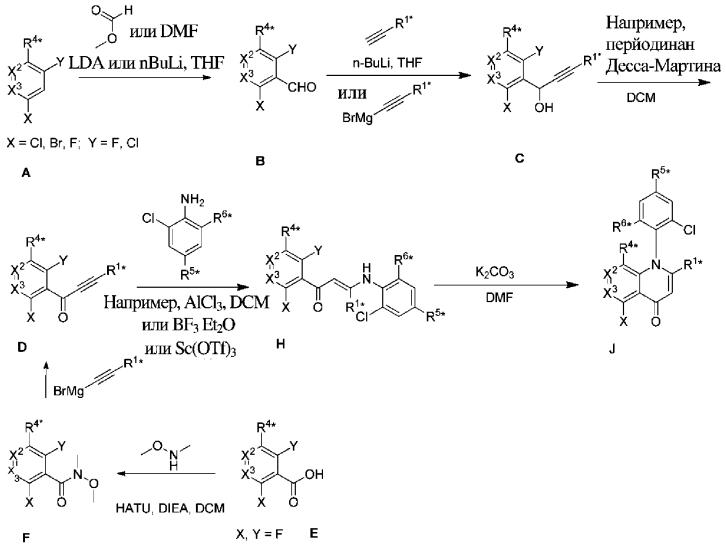
Пролекарства-носители представляют собой соединения лекарственного средства, которые содержат транспортный фрагмент, например, который улучшает поглощение и/или локализированную доставку к месту(местам) действия. Желательно, чтобы для такого пролекарства-носителя связь между фрагментом лекарственного средства и транспортным фрагментом представляла собой ковалентную связь, пролекарство являлось неактивным или менее активным, чем соединение лекарственного средства, и любой высвобожденный транспортный фрагмент являлся приемлемо нетоксичным. Для пролекарств, где транспортный фрагмент предназначен для увеличение поглощения, как правило, высвобождение транспортного фрагмента должно быть быстрым. В других случаях желательно использовать фрагмент, который обеспечивает медленное высвобождение, например, определенные полимеры или другие фрагменты, такие как циклодекстрины. Пролекарство-носитель, например, можно применять для улучшения одного или нескольких из следующих свойств: увеличенная липофильность, увеличенная продолжительность фармакологических эффектов, увеличенная сайт-специфичность, сниженные токсичность и нежелательные реакции и/или улучшение в составе лекарственного средства (например, устойчивость, растворимость в воде, подавление нежелательного органолептического или физико-химического свойства). Например, липофильность можно увеличить посредством эстерификации (a) гидроксильных групп с помощью липофильных карбоновых кислот (например, карбоновой кислоты, содержащей по меньшей мере один липофильный фрагмент) или (b) групп карбоновой кислоты с помощью липофильных спиртов (например, спирта, содержащего по меньшей мере один липофильный фрагмент, например алифатические спирты). Например, растворимость можно увеличить посредством эстерификации гидроксигруппы с помощью фосфорной кислоты.

Иллюстративные пролекарства, например, представляют собой O-ацильные или O-фосфатные производные спиртов или фенолов, где ацил имеет значение, определенное в данном документе. Подходящие кислоты для образования O-ацильных пролекарств, например, представляют собой замещенные или незамещенные алкил-, циклоалкил- или бензилкарбоновые кислоты. Амины были замаскированы в виде арилкарбонилоксиметилзамещенных производных, которые расщепляются эстеразами in vivo с высвобождением свободного лекарственного средства и формальдегида (Bundgaard, J. Med. Спет. 2503 (1989)). Более того, лекарственные средства, содержащие кислотную NH-группу, как, например, имидазол, имид, индол и т. п., были замаскированы с помощью N-ацилоксиметильных групп (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы были замаскированы в виде сложных эфиров и простых эфиров, вицинальные диолы были замаскированы в виде циклических ацеталей или кеталей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они могут включать другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой таковые, широко используемые в фармацевтической области, которые известны как нетоксичные для реципиента, например вода, этанол и т.п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

В одном варианте осуществления соединение формулы II или III находится в форме гидрата.

Как правило, соединения формулы II или III можно получать в соответствии со схемами B, C, D, представленными ниже. Необходимые промежуточные соединения J получают, как описано ниже на схеме A.

Схема A

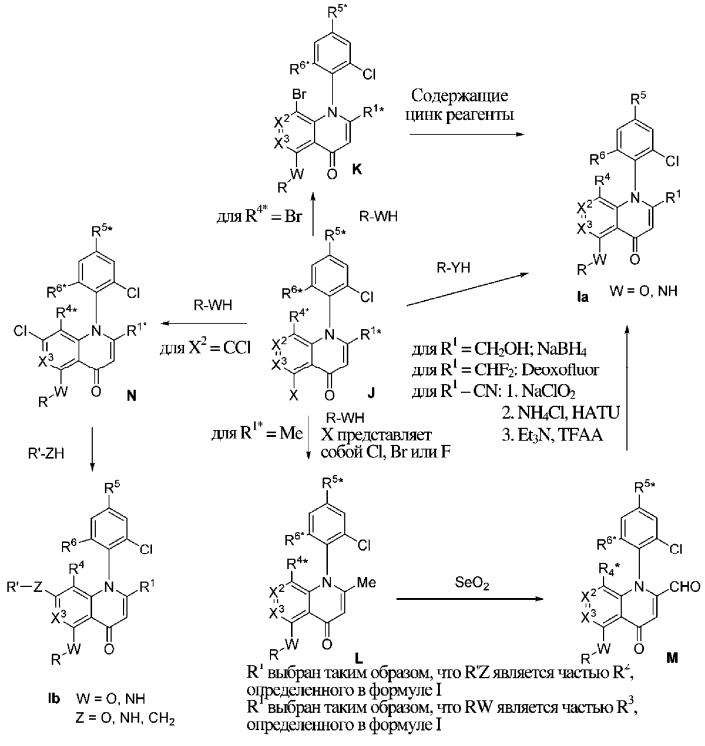


На схеме A ароматическое исходное вещество A депротонируют с помощью сильного основания (например, LDA или n-BuLi) и вводят в реакцию, например, с алкилформиатом или DMF с получением ароматического альдегида. Альдегид B можно вводить в реакцию с депротонированным алкином (например, реагентом Гриньяра или литированным веществом) с получением бензиловых спиртов C, которые окисляют до кетона в подходящих окисляющих условиях, например с помощью реагента, представляющего собой перйодинан Десса-Мартина. В качестве альтернативы кетоны D можно получать из ароматических кислот E, которые подвергают сочетанию с амином с образованием амидов F, которые являются субстратом для реакции с подходящими реагентами Гриньяра. Реакция анилина в условиях катализа кислотой Льюиса (например, $AlCl_3$, BF_3*Et_2O, $Sc(OTf)_3$) обеспечивает получение промежуточных соединений H, которые можно подвергнуть реакции циклизации с получением аннелированных 4-пиридонов в основных условиях (например, с помощью карбоната калия).

X^2, X^3 определены в разделе "Краткое описание изобретения", и R^1*, R^4*, R^5* и R^6* включают определения для R^1, R^4, R^5 и R^6, определенные в разделе "Краткое описание изобретения", но также могут представлять собой заместители, которые можно преобразовать в R^1, R^4, R^5 и R^6.

На схеме B описан синтез соединения формул II или III, где R^1 представляет собой CH_2OH, CHF_2, CHO, CN, CH_3, R^3 представляет собой $-OR^a$ или $-NHR^b$, и/или R^2 представляет собой C_{1-4}алкокси, галогенC_{1-4}алкокси и $-NH-C_{1-4}$алкил.

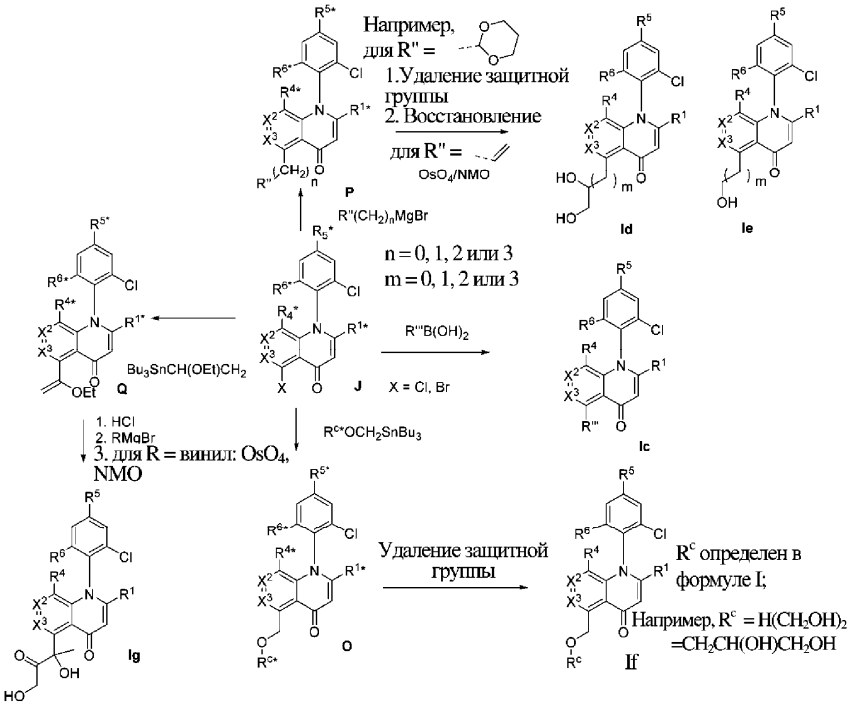
Схема B



Промежуточные соединения J можно непосредственно превращать в соединения Ia посредством нуклеофильного ароматического замещения с помощью аминов и спиртов и, при необходимости, последующих манипуляций с защитной группой. Для промежуточных соединений K заместитель R_4 можно вводить, например, путем проведения реакции с содержащими цинк реагентами или посредством сочетания по Сузуки с бороновыми кислотами. Для промежуточных соединений L метильную группу можно окислить с помощью диоксида селена до альдегида, который можно превращать в первичный спирт, например, посредством восстановления с помощью $NaBH_4$. Альдегидную функциональную группу также можно превращать в дифторметильную группу посредством фторирования с помощью подходящего фторирующего средства. Дополнительно альдегидную группу можно преобразовать в нитрильную с помощью последовательности реакций, предусматривающих окисление до кислоты, образование амида и дегидратацию. Для промежуточных соединений N с X^2=CCl второе нуклеофильное ароматическое замещение с помощью спиртов, аминов, реагентов Гриньяра или содержащих цинк реагентов может обеспечить получение соединений общей формулы Ib.

На схеме C описано введение различных R^3-групп, отличное от такового, описанного на схеме B.

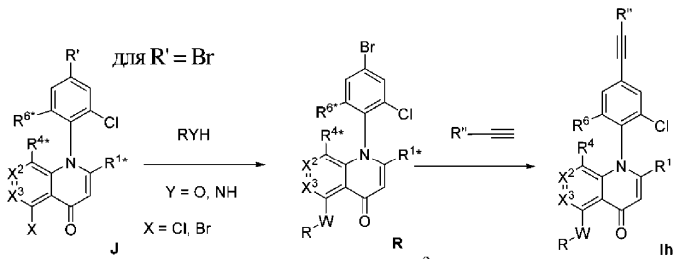
Схема C



В соответствии со схемой C промежуточные соединения J можно подвергать реакции сочетания посредством Pd-катализируемого сочетания по Сузуки с помощью бороновых кислот с получением примеров общей формулы Ic, где R присоединен к кольцевой системе посредством связи C-C. В качестве альтернативы промежуточные соединения J также можно вводить в реакцию с реагентами Гриньяра с получением соединений P, которые можно преобразовывать в примеры формулы Id и Ie с помощью условий, указанных на схеме. Реакция промежуточных соединений J со станнанами обеспечивает получение, например, промежуточных соединений O и Q, которые можно преобразовывать посредством ряда условий в дополнительные примеры общей формулы If и Ig.

На схеме D описан синтез соединения формулы I, где R^5 представляет собой C_{2-6}алкинил.

Схема D



R выбран таким образом, что RW является частью R^3, определенного в формуле I

R" выбран таким образом, что -CC-R" является частью R^5, определенного в формуле I

Промежуточные соединения J можно преобразовывать в соединения R посредством нуклеофильного ароматического замещения. Реакция с терминальными алкинами посредством Pd/Cu-катализа (сочетание по Соногашира) и, при необходимости, последующие манипуляции с защитной группой обеспечи-

вают примеры общей формулы Ih.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного вещества и проводят остальные стадии, или в котором исходные вещества получают in situ при условиях реакции, или в котором компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого вещества.

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также можно превращать друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

Способ по настоящему изобретению

Соединения любой из формул II или III в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства в отношении канала GIRK1/4, например, показанные с помощью тестов in vitro и in vivo, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Как ранее описано, GIRK1/4 был идентифицирован как желательная антиаритмическая цель при фибрилляции предсердий.

Кроме того, блокаторы GIRK1/4 были описаны как потенциально пригодные при нарушении регуляции синоатриального/атриовентрикулярного узлов: каналы GIRK1/4 опосредуют реполяризацию спонтанно деполяризованных клеток синоатриального (SAN) и атриовентикулярного (AVN) узлов. Ацетилхолин, высвобожденный из эфферентных нейронов блуждающего нерва, связывается с мускариновыми рецепторами M2, присутствующими в данных тканях, которые в свою очередь действуют на каналы GIRK1/4, приводя к их открытию, и обеспечивают отток ионов калия от клетки. Данная реполяризация (или гиперполяризация в зависимости от величины оттока) определяет время между спонтанными деполяризациями и, следовательно, частоту сердечных сокращений и величину узлового проведения AV. Ожидается, что блокада каналов GIRK1/4 противодействует отрицательным хронотропным эффектам ацетилхолина, и это наблюдали с селективным пептидом, тертиапином, являющимся блокатором GIRK1/4 (Drici et al. , 2000. The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(KACh) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. British journal of pharmacology 131, 569-577). При заболеваниях человека, связанных с пейсмейкерами (например, синдром слабости синусового узла), регуляция в синоатриальном или атриовентикулярном узлах нарушена, что может вызвать различные виды аритмии, в том числе брадикардию и виды асистолии. Ожидается, что блокада GIRK1/4 может снижать тяжесть таких видов аритмии. Например, в недавних исследованиях было показано, что генетическая делеция GIRK4 помогает избежать прекращения генерации сердечного импульса и проведения, индуцированного специфическим для сердца сайленсингом так называемого "забавного тока", который опосредует спонтанную деполяризацию в синоатриальной и атриовентикулярной тканях (Mesirca et al., 2014. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. Nature communications 5, 4664).

Кроме того, блокаторы GIRK1/4 были описаны как потенциально пригодные при первичном гиперальдостеронизме: недавно было показано, что соматические и герминативные мутации с приобретением функции в KCNJ5 (кодирующем GIRK4) вовлечены в первичный альдостеронизм, состояние, которое вызывает гипертонию. Такие мутации изменяют селективный фильтр канала GIRK4 и обеспечивают приток ионов натрия в определенные клетки надпочечников. Обусловленная этим клеточная деполяризация обеспечивает приток кальция, что в свою очередь усиливает продуцирование и секрецию альдостерона и также может индуцировать клеточную пролиферацию с образованием альдостерон-секретирующей аденомы (Scholl and Lifton, 2013. New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K+ channel KCNJ5. Current opinion in nephrology and hypertension 22, 141-147). Следовательно, возможно, что селективный блокатор GIRK4 может предупреждать приток ионов натрия и сопутствующую ему стимуляцию секреции альдостерона у таких пациентов.

Следовательно, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными в лечении показания, выбранного из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и синдрома слабости синусового узла.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения любой из формул II или III в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена на заболевание, выбранное из заболеваний, лечение которых можно осуществлять посредством ингибирования канала GIRK1/4. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и синдрома слабости синусового узла, предпочтительно фибрилляции предсердий.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение любой из формул II или III для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия направлена на заболевание, выбранное из заболеваний, лечение которых можно осуществлять посредством ингибирования канала GIRK1/4. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдосте-

ронизма, гипертонии и синдрома слабости синусового узла, предпочтительно фибрилляции предсердий.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством ингибирования канала GIRK1/4, включающий введение терапевтически приемлемого количества соединения любой из формул II или III. В дополнительном варианте осуществления заболевание выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и синдрома слабости синусового узла, предпочтительно фибрилляции предсердий.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применения соединения согласно любому из предыдущих вариантов осуществления 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и/или синдрома слабости синусового узла.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством следующего способа in vitro.

1. Буферы.

a. Внешний буфер: 10 мМ NaCl, 50 мМ глюконат Na, 80 мМ глюконат K, 1,8 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкоза, pH 7,4; осмоляльность 300-310 осмоль/л.

b. Внутренний буфер: 3 0 мМ KCl, 100 мМ глюконат K, 1 мМ $MgCl_2$, 10 мМ HEPES, 1 мМ EGTA, 10 мМ NaCl, pH 7,2; осмоляльность 284-292 осмоль/л.

2. Соединения.

a. Получают серию семикратных разбавлений соединения (от 10 мМ до 20 мкМ) в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах.

b. Пропафенон (Sigma Aldrich, номер по каталогу P4670) применяют в качестве положительного контроля и DMSO в качестве нейтрального контроля.

c. Ресуспендируют 1 мкл соединений в DMSO в 65,7 мкл внешнего буфера в 384-луночном полипропиленовом планшете и загружают в часть планшета 1 Quattro от Molecular Devices.

3. Настойка Quattro.

a. Загружают 384-луночный планшет для фиксации потенциала в популяции клеток (Molecular Devices № 9000-0902) в Quattro.

b. Заполняют емкость для промывки F Quattro 20% DMSO и 50% EtOH.

c. Заполняют емкость для буфера Quattro внешним буфером.

d. Присоединяют флакон для внутреннего буфера к трубке для внутреннего буфера Quattro.

e. Присоединяют бутылку с PBS (фосфатно-солевой буферный раствор, без Ca^{++} и Mg^{++}, pH 7,4) к станции промывания F-головки и E-головки на Quattro.

4. Антибиотик.

a. Ресуспендируют 5,6 мг амфотерицина B (Sigma Aldrich, номер по каталогу A2411) в 175 мкл DMSO.

b. Добавляют полученный раствор к 50 мл внутреннего буфера, смешивают и присоединяют к порту для трубок с антибиотиком на Quattro.

5. Клетки.

a. Применяют клетки HEK293, устойчиво экспрессирующие GIRK 1/4 (полученные от ChanTest, 14 656 Neo Parkway, Кливленд, штат Огайо 44128), выращенные до ~80% конфлюентности в следующей среде для культивирования клеток: DMEM, содержащий 10% (об./об.) фетальную бычью сыворотку, пенициллин/стрептомицин (при концентрации "1X" из 100X исходного раствора), 0,5 мг/мл G418 и 0,1 мг/мл зеоцина.

b. Промывают клетки с помощью PBS (без Ca^{++} и Mg^{++}),обеспечивают открепление клеток с применением Detachin (Genlantis, 11011 Torreyana, Сан-Диего, CA 92121) и ресуспендируют во внешнем буфере (конечный объем 5 мл с 2,0-2,1×106 клеток/мл).

c. Загружают в емкость для клеток Quattro.

6. Протокол анализа.

Quattro контролируют с применением программного обеспечения IonWorks версии 2 с осуществлением следующих стадий.

a. Добавляют 3,5 мкл клеток плюс 3,5 мкл внешнего буфера в ячейки планшета для фиксации потенциала Quattro.

b. Осуществляют циркуляцию амфотерицина B и внутреннего буфера в клетках.

c. Применяют следующий протокол прикладывания напряжения: пульс 1, составляющий 15 мВ в течение 300 миллисекунд (мс),затем пульс 2, составляющий -120 мВ в течение 400 мс, затем пульс 3, составляющий -15 мВ в течение 400 мс, и наконец пульс 4, составляющий -120 мВ в течение 40 мВ в течение 500 мс (это линейное изменение напряжения).

d. Измеряют величину входящего калиевого тока в момент времени 1200-1220 мс от начала пульса 1 (т.е. во время фазы линейного изменения напряжения).

e. Добавляют 3,5 мкл разбавленных соединений (или DMSO) в лунки и повторяют стадии c-d (конечные концентрации соединений составляют от 50 мкМ до 0,1 мкМ, для высокоактивных соединений от

0,5 мкМ до 0,01 мкМ, и каждую концентрацию тестируют в четырех повторностях, т.е. в 4 отдельных лунках).

f. Различие между величиной тока перед добавлением соединения и после этого обеспечивает возможность измерения ингибирования GIRK1/4.

7. Анализ данных.

Значения IC_{50} рассчитывают посредством построения графика процента уменьшения тока (нормализированного относительно контроля с только DMSO) в виде зависимости от концентрации соединения с применением стандартного программного обеспечения для анализа данных.

С применением тестового анализа № 1 (описанного в данной заявке) соединения по настоящему изобретению проявляют эффективность ингибирования в соответствии с табл. 1, приведенной ниже.

Таблица 1. Активность ингибирования соединений

Прим.	IC_{50} GIRK1/4 (мкМ)	Прим.	IC_{50} GIRK1/4 (мкМ)
1	0,1044	51	0,041
2	0,159	52	0,073
3	0,131	53	0,028
4	0,141	54	0,029
5	0,235	55	0,054
6	0,099	56	0,197
7	0,431	57	0,032
8	0,351	58	0,017
9	0,257	59	0,014
10	0,120	60	0,261
11	0,073	61	0,068
12	0,036	62	0,013
13	0,071	63	0,016
14	0,052	64	0,97
15	0,025	65	0,39
16	0,176	66	0,034
17	0,060	67	0,168
18	1,855	68	0,234
19	0,098	69	0,115
20	0,173	70	3,052
21	0,154	71	0,176
22	0,148	72	0,28
23	0,344	73	0,329
24	0,253	74	0,069
25	0,146	75	0,214
26	0,031	76	0,355
27	0,150	77	0,366
28	0,039	78	0,352
29	0,505	79	0,299
30	0,025	80	0,365
31	0,1	81	0,023
32	0,033	82	0,147
33	0,1	83	0,278
34	0,240	84	0,116
35	0,035	85	0,019
36	0,009	86	0,037
37	0,006	87	2,265
38	0,008	88	1,227
39	0,015	89	0,024
40	0,013	90	0,327
41	0,028	91	0,04
42	0,015	92	0,047
43	0,026	93	0,046
44	0,056		
45	0,149		
46	0,128		
47	0,059		
48	0,009		
49	0,042		
50	0,011		

Иллюстративные примеры изобретения

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует истолковывать как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляют при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 до 100 мм рт.ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждена посредством стандартных аналитических способов, например, микроанализа и спектроскопических характеристик, например, MS, ЯМР. Используемые аббревиатуры представляют собой стандартные аббревиатуры в данной области техники.

Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными, или их можно получить посредством способов органического синтеза, известных среднему специалисту в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Также соединения по настоящему изобретению можно получать посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

Обнаружили, что соединения из примеров ниже характеризуются значением IC_{50} в диапазоне от приблизительно 0,01 нМ до приблизительно 50000 нМ в отношении GIRK1/4, более предпочтительно от 1 нМ до 10000 нМ.

Список сокращений

ACN - ацетонитрил;
водн. - водный;
BOC - трет-бутилоксикарбонил;
br - широкий;
bs - широкий синглет;
°C - градусы Цельсия;
конц. - концентрированный;
δ - химический сдвиг ЯМР в ppm в сторону слабого поля от тетраметилсилана;
d - дублет;
DCE - 1,2-дихлорэтан;
DCM - дихлорметан;
DEA - диэтиламин;
DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
DMA - диметилацетамид;
DMAP - 4-(диметиламино)пиридин;
DME - диметоксиэтан;
DMEM - среда Игла, модифицированная по Дульбекко;
DMF - N,N-диметилформамид;
DMSO - диметилсульфоксид;
DPPF - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
Et - этил;
EtOAc - этилацетат;
г - грамм;
ч - час;
HEPES - (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота;
HATU - гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;
HRMS - масс-спектрометрия высокого разрешения;
i-Pr - изопропил;
л - литр;
LDA - диизопропиламид лития;
LC-MS - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией;
M - молярность;
m - мультиплет;
Me - метил;
мг - миллиграмм;
МГц - мегагерц;
мин - минута;
мл - миллилитр;
мкл - микролитр;
ммоль - миллимоль;
н. - нормальный;
NBS - N-бромсукцинимид;

NCS - N-хлорсукцинимид;
n-Bu - нормальный бутил;
n-BuLi - н-бутиллитий;
NMM - N-метилморфолин;
ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
NMP - N-метил-2-пирролидон;
NMO - N-метилморфолин-N-оксид;
o/n - в течение ночи;
Ph - фенил;
pH - концентрация $-\log_{10}H^+$;
ppm - части на миллион;
q - квартет;
Rt - время удерживания;
RP-HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой;
s - синглет;
SFC - сверхкритическая флюидная хроматография;
насыщ. - насыщенный;
t - триплет;
t-Bu - трет-бутил;
TBAF - фторид трет-бутиламмония;
Tf - трифторметансульфонил;
TFA - трифторуксусная кислота;
TFAA - трифторуксусный ангидрид;
TBDMS - трет-бутилдиметилсилил;
TEA - триэтиламин;
темп. - температура;
THF - тетрагидрофуран;
TLC - тонкослойная хроматография.

Способы осуществления жидкостной хроматографии (LC)

Способ LC 1. Значения времени удерживания в минутах (Rt) получали на системе Agilent 1100 с колонкой XBridge C18, 3,5 мкм, колонка 3,0×30 мм. Применяли градиент H_2O (+0,05% гидроксида аммония) / CH_3CN (+ 0,05% гидроксида аммония) от 98/2 до 2/98 в течение 1,7 мин, затем удерживали в течение 0,3 мин (расход растворителя 2,0 мл/мин) при температуре печи 40°C.

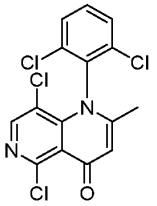
Способ LC 2. Значения времени удерживания в минутах (Rt) получали на системе Agilent 1100 с колонкой Sunfire C18, 3,5 мкм, колонка 3,0×30 мм. Применяли градиент H_2O (+0,05% трифторуксусной кислоты) / CH_3CN (+0,05% трифторуксусной кислоты) от 95/5 до 5/95 в течение 1,7 мин, затем удерживали в течение 0,3 мин (расход растворителя 2,0 мл/мин) при температуре печи 40°C.

Способ LC 3. Значения времени удерживания в минутах (Rt) получали на системе Agilent 1100 с колонкой XBridge C18, 3,5 мкм, колонка 3,0×30 мм. Применяли градиент H_2O (+0,05% гидроксида аммония) / CH_3CN (+ 0,05% гидроксида аммония) от 98/2 до 2/98 в течение 1,7 мин, затем удерживали в течение 0,3 мин (расход растворителя 2,0 мл/мин) при температуре печи 40°C.

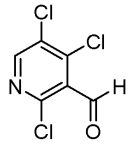
Способ LC 4. Значения времени удерживания в минутах (Rt) получали на системе Waters AcQuity UPLC с колонкой AcQuity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×30 мм. Применяли градиент H_2O (+ 0,05% гидроксида аммония) / CH_3CN (+0,05% гидроксида аммония) от 98/2 до 2/98 в течение 1,7 мин, затем удерживали в течение 0,3 мин (расход растворителя 1,0 мл/мин) при температуре печи 50°C.

Синтез промежуточных соединений 1-13

5,8-Дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 1)



Стадия 1. 2,4,5-Трихлорникотиновый альдегид

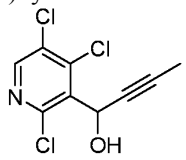


В раствор 2,4,5-трихлорпиридина (5 г, 2 7,4 ммоль) в THF (150 мл) добавляли LDA (2M в гептане,

20,56 мл, 41,1 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь быстро добавляли метилформиат (8,23 г, 137 ммоль) в THF (20 мл) с последующим перемешиванием при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,2 г, выход 73%). ESI-MS масса/заряд: 211,8 $[M+H]^+$ (Rt= 0,86 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=10,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

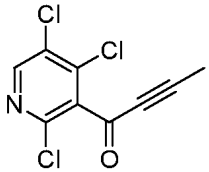
Стадия 2. 1-(2,4,5-Трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ол



В раствор 2,4,5-трихлорникотинового альдегида (2,11 г, 10,03 ммоль) в THF (30 мл) добавляли проп-1-ин-1-илбромид магния (0,5 М в THF, 26,1 мл, 13,03 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В смесь добавляли водный насыщенный раствор NH_4Cl с последующим экстрагированием с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,95 г, выход 78%). ESI-MS масса/заряд: 250,0 $[M+H]^+$ (Rt=0,94 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,11 (bs, 1H), 1,90 (s, 3H).

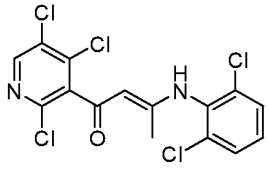
Стадия 3. 1-(2,4,5-Трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-он



Охлаждали 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ол (3,4 г, 13,57 ммоль) в DCM (60 мл) до 0°C. Затем добавляли реагент Десса-Мартина (6,91 г, 16,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем полученное осторожно гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ с последующим разбавлением с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, выход 77%). ESI-MS масса/заряд: 248,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,15 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,51 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

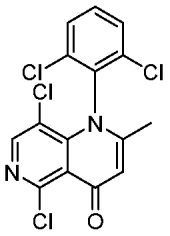
Стадия 4. (E)-3-((2,6-Дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-он



В раствор 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-она (2,36 г, 9,50 ммоль) и 2,6-дихлоранилина (1,69 г, 10,45 ммоль) в 50 мл DCM добавляли $AlCl_3$ (1,52 г, 11,40 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли 2н. раствор NaOH и ее три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,99 г, 77%).

ESI-MS масса/заряд: 410,9 $[M+H]^+$ (Rt=1,39 мин, LC-способ 1).

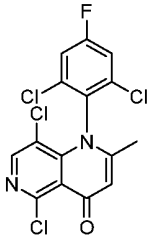
Стадия 5. 5,8-Дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В раствор 3-((2,6-дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она (2,99 г, 7,28 ммоль) в 45 мл DMF добавляли K_2CO_3 (3,02 г, 21,85 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 66%). ESI-MS масса/заряд: 375,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,06 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm=8,51 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 6,63 (d, J=0,7 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H).

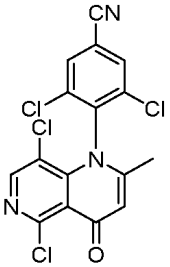
5,8-Дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 2)



Промежуточное соединение 2 получали аналогично промежуточному соединению 1, но с применением 2,6-дихлор-4-фторанилина на стадии 4 процедуры синтеза с получением белого порошка, представляющего собой указанное в заголовке соединение.

2: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,32-8,76 (m, 1H),7,92 (d, J=8,31 Гц, 2 H), 6,63 (d, J=0,73 Гц, 1H), 1,96 (s, 3H).

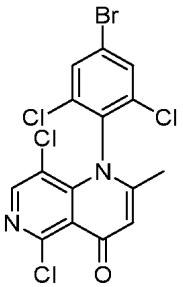
3,5-Дихлор-4-(5,8-дихлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 3)



Промежуточное соединение 3 получали аналогично промежуточному соединению 1, но с применением 2,6-дихлор-4-цианоанилина и BF_3*OEt_2 на стадии 4 процедуры синтеза с получением желтого порошка.

3: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,33 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,49 (d, J=0,7 Гц, 1H), 1,95 (d, J=0,6 Гц, 3H).

1-(4-Бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 4)

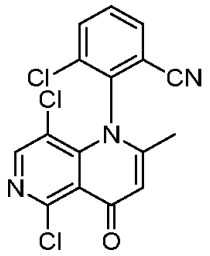


Промежуточное соединение 4 получали аналогично промежуточному соединению 1, но с применением 4-бром-2,6-дихлоранилина на стадии 4 процедуры синтеза с получением белого порошка, пред-

ставляющего собой указанное в заголовке соединение.

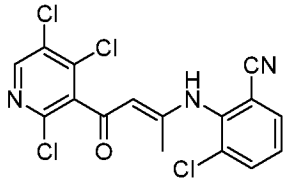
4: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,53 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 6,62 (d, J=0,7 Гц, 1H), 1,96 (s, 3H).

3-Хлор-2-(5,8-дихлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 5)



Промежуточное соединение 5 получали аналогично промежуточному соединению 1, но с применением 2-циано-6-хлоранилина и трифлата скандия на стадии 4 процедуры синтеза, как описано ниже.

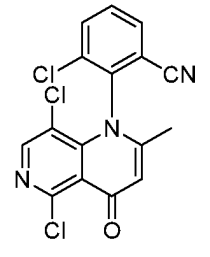
Стадия 4. 3-Хлор-2-((4-оксо-4-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-2-ил)амино)бензонитрил



В смесь раствора 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-она (600 мг, 2,415 ммоль) и 2-амино-3-хлорбензонитрила (0,368 г, 2,415 ммоль) в DCM (15 мл) осторожно добавляли трифторметансульфонат скандия (1,12 г, 2,415 ммоль) при к. т. После перемешивания при к. т. в течение ночи смесь гасили 1н. водным раствором NaOH, продукт экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc в гептане от 0 до 50% с получением следующих продуктов: 3-хлор-2-((4-оксо-4-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-2-ил)амино)бензонитрила (0,166 г, 17,2%), ESI-MS масса/заряд: 400,2 $[M+H]^+$, и 3-хлор-2-(5,8-дихлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила (0,143 г, выход 16,2%) ESI-MS масса/заряд: 364,2 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-d3) δ ppm=8,36 (s, 1 H) 7,87-8,06 (m, 2 H) 7,62-7,85 (m, 1 H) 6,47 (d, J=0,63 Гц, 1 H) 1,98 (s, 3 H).

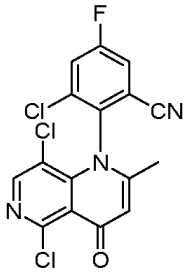
Стадия 5. 3-Хлор-2-(5,8-дихлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил



Перемешивали смесь 3-хлор-2-((4-оксо-4-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-2-ил)амино)бензонитрила (0,49 г, 1,22 ммоль) и карбоната калия (0,422 г, 3,05 ммоль) в DMF (10 мл) при 95°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением EtOAc/в гептане, от 0 до 100%, в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, 70%).

5: ESI-MS масса/заряд: 364,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-d_3) δ ppm=8,36 (s, 1 H) 7,87-8,06 (m, 2 H) 7,62-7,85 (m, 1 H) 6,47 (d, J=0,63 Гц, 1 H) 1,98 (s, 3 H).

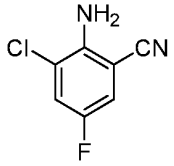
3-Хлор-2-(5,8-дихлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-5-фторбензонитрил (промежуточное соединение 6)



Промежуточное соединение 6 получали аналогично промежуточному соединению 5, но с применением 2-амино-3-хлор-5-фторбензонитрила, который синтезировали посредством следующей процедуры с получением белого порошка.

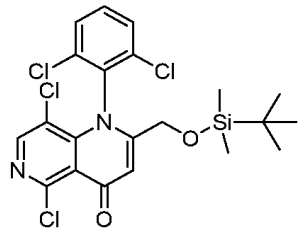
6: ESI-MS масса/заряд: 382,2 $[M+H]^+$.

Получение 2-амино-3-хлор-5-фторбензонитрила

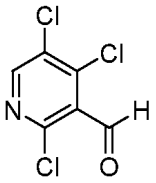


Добавляли NCS (4,75 г, 35,6 ммоль) в раствор 2-амино-5-фторбензонитрила (4,4 г, 32,3 ммоль) в MeCN (92 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После уменьшения объема под вакуумом до половины объема остаток выливали в воду, осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, высушивали с получением необходимого анилина (4 г, 73%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm=7,64 (dd, J=8,40, 2,97 Гц, 1 H) 7,50 (dd, J=8,40, 2,97 Гц, 1 H) 6,08 (br s, 2 H).

2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 7)



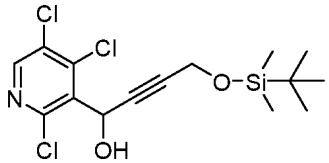
Стадия 1. 2,4,5-Трихлорникотиновый альдегид



В раствор 2,4,5-трихлорпиридина (5 г, 27,4 ммоль) в 150 мл THF добавляли LDA (2 M в гептане, 20,56 мл, 41,1 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь быстро добавляли метилформиат (8,23 г, 137 ммоль) в THF (20 мл) с последующим перемешиванием при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 10 0% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,2 г, 73%). ESI-MS масса/заряд: 211,8 $[M+H]^+$ (Rt= 0,86 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=10,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Стадия 2. 4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ол

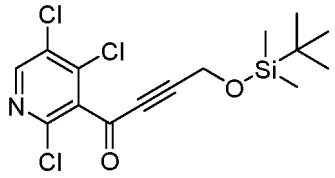


Охлаждали трет-бутилдиметил(проп-2-ин-1-илокси)силан (11,14 г, 65,4 ммоль) в 20 мл THF до -78°C и добавляли по каплям n-BuLi (1,6 M, 24,52 мл, 39,2 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин и затем обрабатывали раствором 2,4,5-трихлорникотинового альдегида (6,88 г, 32,7 ммоль)

в 40 мл THF. Обеспечивали перемешивание смеси при -78°C в течение 2 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью LC-MS, которая показала полное расходование исходного вещества, представляющего собой альдегид. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде желтой жидкости, которое применяли далее без какой-либо очистки. ESI-MS масса/заряд: 382 $[M+H]^+$ (Rt=1,47 мин, LC-способ 1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,32 (s, 1H), 6,27-5,96 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

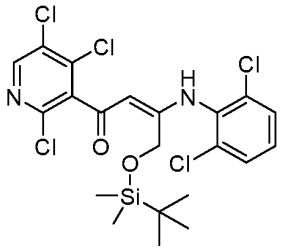
Стадия 3. 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-он



В перемешиваемый раствор 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ола (12,45 г, 32,7 ммоль) в DCM (131 мл) добавляли перйодинан Десса-Мартина (16,64 г, 39,2 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Протекание реакции отслеживали с помощью LC-MS, которая показала полное расходование исходного вещества. Реакционную смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ с последующим разбавлением с помощью DCM. Осадок отфильтровывали. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением необходимого соединения (7,5 г, 61%). ESI-MS масса/заряд: 380 $[M+H]^+$ (Rt=1,66 мин, LC-способ 1).

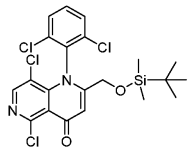
^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,38 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Стадия 4. (E)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-((2,6-дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-он



В перемешиваемый раствор 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-она (7,41 г, 19,56 ммоль) в DCM (185 мл) добавляли 2,6-дихлоранилин (3,49 г, 21,52 ммоль) с последующим добавлением одной порцией $AlCl_3$ (2,87 г, 21,52 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Протекание реакции отслеживали с помощью LC-MS, которая показала полное расходование исходного вещества. В реакционную смесь добавляли 2 н. NaOH (20 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (6,4 г, выход 61%). ESI-MS масса/заряд: 540,9 $[M+H]^+$ (Rt=2,01 мин, LC-способ 1).

Стадия 5. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

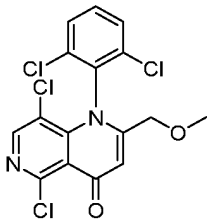


В перемешиваемый раствор (E)-4-((трет-бутилдиметилсилил) окси)-3-((2,6-дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она (6,37 г, 11,78 ммоль) в DMF (47 мл) добавляли карбонат калия (8,14 г, 58,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в геп-

тане) с получением необходимого соединения (4,6 г, выход 77%).

7: ESI-MS масса/заряд: 504,9 $[M+H]^+$ (Rt=1,62, LC-способ 1) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,26 (s, 1H), 7,48 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 6,73 (s, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

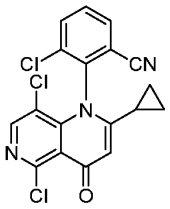
5,8-Дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 8)



Промежуточное соединение 8 получали аналогично промежуточному соединению 7, но с применением 3-метоксипроп-1-ина на стадии 2 процедуры синтеза с получением белого порошка.

8: ESI-MS масса/заряд: 405,2 $[M+H]^+$ (Rt=1,08 мин, LC-способ 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,33 (s, 1H),7,63-7,49 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

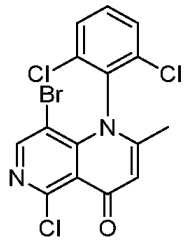
3-Хлор-2-(5,8-дихлор-2-циклопропил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 9)



Промежуточное соединение 9 получали аналогично промежуточному соединению 7, но с применением этинилциклопропана на стадии 2 и 2-амино-3-хлорбензонитрила на стадии 4 процедуры синтеза с получением белого порошка.

9: ESI-MS масса/заряд: 392,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,01 мин, LC-способ 1).

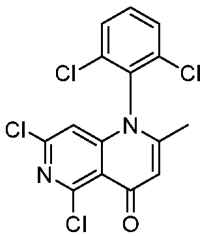
8-Бром-5-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 10)



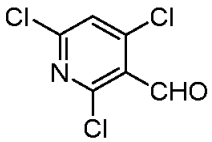
Промежуточное соединение 10 получали аналогично промежуточному соединению 1 с применением 5-бром-2,4-дихлорпиридина в качестве исходного вещества с получением белого порошка.

10: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,50 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 6,51 (d, J=0,7 Гц, 1H), 1,96 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 3H).

5,7-Дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 11)



Стадия 1. 2,4,6-Трихлорникотиновый альдегид



Охлаждали 2,4,6-трихлорпиридин (5 г, 27,4 ммоль) в безводном THF (100 мл) до -78°C. Медленно

добавляли раствор н-бутиллития (22,27 мл, 28,8 ммоль) (1,6 М в гексане) при -78°С. Раствор перемешивали при -78°С в течение 30 мин, затем обрабатывали раствором этилформиата (10,15 г, 137 ммоль) с поддержанием внутренней температуры ниже -74°С. Полученный раствор перемешивали при -78°С до тех пор, пока не расходовалось все исходное вещество (отслеживали с помощью TLC, гептан/EtOAC, 9:1), затем его гасили при -78°С насыщенным раствором хлорида аммония и с помощью 50 мл 0,5н. водн. HCl при энергичном перемешивании. Затем обеспечивали нагревание полученного до к.т. Погашенную смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток (светло-желтое твердое вещество) очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с помощью EtOAc/гептана, от 0 до 20%, с получением 5,1 г (выход 88%) необходимого 2,4,6-трихлорникотинового альдегида в виде белого твердого вещества.

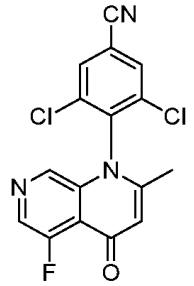
^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=10,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Остальные стадии осуществляли аналогично описанным для промежуточного соединения 1.

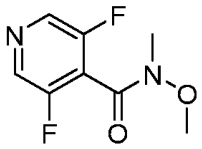
Промежуточное соединение 11 получали в виде белого порошка.

11: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,75-7,53 (m, 3H), 6,42 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 1,97 (d, J=0,8 Гц, 3H).

3,5-Дихлор-4-(5-фтор-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 12)



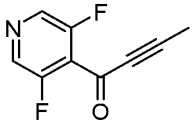
Стадия 1. 3,5-Дифтор-N-метокси-N-метилизоникотинамид



Суспендировали 3, 5-дифторизоникотиновую кислоту (18,78 г, 118 ммоль), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (12,09 г, 124 ммоль), HATU (47,1 г, 124 ммоль) и DIPEA (61,9 мл, 354 ммоль) в DCM (236 мл). Обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc с промыванием насыщенным водным раствором NH_4Cl (2x),водой, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 75% EtOAc в гептанах в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (18,9 г, выход 79%). ESI-MS масса/заряд: 203,1 $[M+H]^+$ (Rt=0,81 мин, LC-способ 2).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm=9,16 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3, 82 (s, 3H).

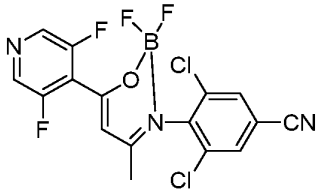
Стадия 2. 3,5-Дифтор-N-метокси-N-метилизоникотинамид



Растворяли 3,5-дифтор-N-метокси-N-метилизоникотинамид (10,25 г, 50,7 ммоль) в THF (127 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°С. Затем медленно добавляли проп-1-ин-1-илмбромид магния (0,5 М в THF, 304 мл, 152 ммоль) (~30 мин) с применением капельной воронки и обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры в течение ночи. На следующий день полученное гасили посредством добавления в перемешиваемый раствор 0,5н. HCl при 0°С и его экстрагировали с помощью DCM (3X). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7,22 г, выход 79%).

ESI-MS масса/заряд: 182,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,11 мин, LC-способ 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm=8,74 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

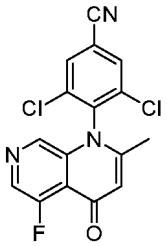
Стадия 3. 3-(2,6-Дихлор-4-цианофенил)-6-(3,5-дифторпиридин-4-ил)-2,2-дифтор-4-метил-2,3-дигидро-1,3,2-оксазаборинин-1-ий-2-уид



Растворяли 1-(3,5-дифторпиридин-4-ил)бут-2-ин-1-он (7,86 г, 43,4 ммоль) и 4-амино-3,5-дихлорбензонитрил (9,74 г, 52,1 ммоль) в DCM (174 мл) и смесь обрабатывали с помощью BF_3*OEt_2 (16,50 мл, 130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. На следующий день полученное гасили посредством медленного добавления в насыщенный раствор $NaHCO_3$. Некоторое количество MeOH применяли для полного растворения и переноса в реакционную смесь. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (10,05 г, выход 55,7%).

ESI-MS масса/заряд: 68,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,43 мин, LC-способ 2).

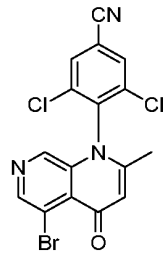
Стадия 4. 3,5-Дихлор-4-(5-фтор-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил



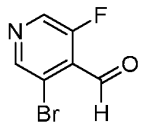
Нагревали смесь 3-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-6-(3,5-дифторпиридин-4-ил)-2,2-дифтор-4-метил-2,3-дигидро-1,3,2-оксазаборинин-1-ий-2-уида (17,16 г, 41,3 ммоль) и K_2CO_3 (28,5 г, 206 ммоль) в THF (110 мл) и MeOH (55 мл) при 50°C в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли EtAOc. Раствор промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (8,26 г, 57%).

12: HRMS рассч. 348,0095 $[M+H]^+$; обнаруженное 348,0102; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=9,06 (s, 2H), 8,99 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8, 61 (s, 1H), 6,92 (s, 1H).

3,5-Дихлор-4-(5-бром-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил (промежуточное соединение 13)

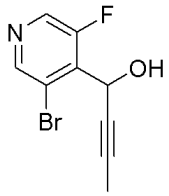


Стадия 1. 3-Бром-5-фторизоникотиновый альдегид



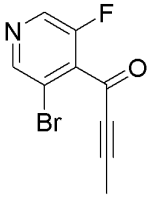
В раствор LDA (1M в гексанах/THF, 12,55 мл, 12,55 ммоль) добавляли по каплям раствор 3-бром-5-фторпиридина (1,84 г, 10,46 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли DMF (1,62 мл, 1,53 г, 20,91 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ с последующим экстрагированием три раза с помощью EtOAC и дважды с помощью DCM. Все органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,478 г, 22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=10,36 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H).

Стадия 2. 1-(3-Бром-5-фторпиридин-4-ил)бут-2-ин-1-ол



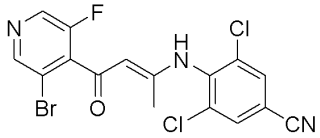
В раствор 3-бром-5-фторизоникотинового альдегида (0,656 г, 3,22 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор проп-1-ин-1-илбромида магния (0,5 М в THF, 8,36 мл, 4,18 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч добавляли в избытке насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ с гашением реакционной смеси с последующим экстрагированием дважды с помощью EtOAc и дважды с помощью DCM. Все органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,78 г, 99%). Его непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 245,9 $[M+H]^+$ (Rt=0,92 мин, LC-способ 3)

Стадия 3. 1-(3-Бром-5-фторпиридин-4-ил)бут-2-ин-1-он

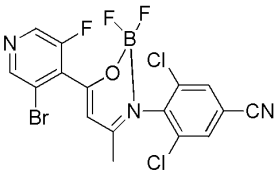


В раствор 1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)бут-2-ин-1-ола (0,78 г, 3,2 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (1,63 г, 3,84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим гашением избытком насыщ. водн. раствора $NaHCO_3$. Смесь три раза экстрагировали с помощью DCM. Все слои на основе DCM объединяли, концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS масса/заряд: 244,2 $[M+H]^+$ (Rt=1,17 мин, LC-способ 3).

Стадия 4. 4-((4-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)-4-оксобут-2-ен-2-ил)амино)-3,5-дихлорбензонитрил

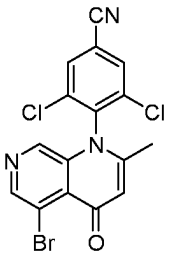


и 6-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)-3-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2,2-дифтор-4-метил-2H-1,3,2-оксазаборинин-3-ий-2-уид



Перемешивали смесь 1-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)бут-2-ин-1-она (2,50 г, 10,33 ммоль), 4-амино-3,5-дихлорбензонитрила (2,22 г, 11,88 ммоль) и BF_3*OEt_2 (8,80 г, 62,0 ммоль) в DCE (120 мл) при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили 1н. водн. раствором NaOH с последующим экстрагированием три раза с помощью DCM. Все слои на основе DCM объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 50% EtOAc/гептан) с получением смеси 4-((4-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)-4-оксобут-2-ен-2-ил)амино)-3,5-дихлорбензонитрила (ESI-MS масса/заряд: 429,7 $[M+H]^+$ (Rt=1,22 мин, способ LC 3)) и его комплекса с BF_2, 6-(3-бром-5-фторпиридин-4-ил)-3-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2,2-дифтор-4-метил-2H-1,3,2-оксазаборинин-3-ий-2-уида (ES^--MS масса/заряд: 475,9 $[M-H]^-$ (Rt=1,37 мин, способ LC 3)) (в целом 3,84 г). Смесь непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 4-(5-Бром-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрил



В раствор смеси (2,50 г), полученной на стадии 4, в DMF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (3,22 г, 23,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 25 мин. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 20 до 50%) с получением коричневого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (1,2 г).

13: ESI-MS масса/заряд: 410,0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,69 (s, 1 H),8,58 (s, 2 H), 8,24 (s, 1 H),6,50 (s, 1 H), 2,00 (s, 3 H).

Синтез примеров

Синтез примеров 1-57.

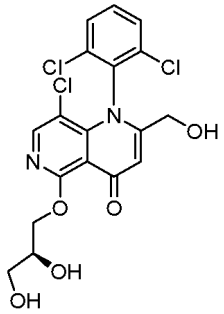
Следующие примеры формул Ia, Ib получали из промежуточных соединений 1-13 путем нуклеофильного ароматического замещения с помощью спиртов и аминов. При необходимости осуществляли удаление защитных групп с дополнительных функциональных спиртовых групп в молекулах в качестве конечной стадии.

Общий способ

В реакционном сосуде смешивали промежуточные соединения 1-13 (как правило, 0,1-0,25 ммоль, 1 экв.), спирт (5-10 экв.) или амин (1,2 экв.), K_2CO_3 (5-10 экв.) и DMAP (0,1-0,5 экв.) в MeCN (1-3 мл). Другие растворители, которые применяли в случае плохой растворимости, представляют собой THF, или NMP, или DMF.

Полученную реакционную смесь нагревали в течение 1-16 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле или, в случае очень полярных продуктов, с помощью HPLC с обращенной фазой (0,1% аммиака в смеси MeCN/вода) с получением необходимых продуктов Ia, Ib (выход 40-80%) в виде белого или грязно-белого твердого вещества. В случаях если спирт или амин имеет несколько реакционно-способных нуклеофильных центров, применяли реагенты, где дополнительную(дополнительные) функциональную(функциональные) группу(группы) защищали с помощью TBDMS, Boc-группы или в виде кеталя. В данном случае защитную группу удаляли путем обработки с помощью TFA в DCM при комнатной температуре, TBAF в THF при 0°C или смеси AcOH/вода (~2/1) при комнатной температуре. После водной обработки, описанной выше, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле или, в случае очень полярных продуктов, с помощью HPLC с обращенной фазой (0,1% аммиака в смеси MeCN/вода) с получением необходимых продуктов Ia, Ib в виде белого или грязно-белого твердого вещества.

Пример 1. (S)-8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. (R)-2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Растворяли 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (промежуточное соединение 7, 1,3 г, 2,58 ммоль) в MeCN (15 мл).

Данный раствор обрабатывали карбонатом калия (1,069 г, 7,73 ммоль), DMAP (0,157 г, 1,289 ммоль) и (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанолом (1,022 г, 7,73 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь отфильтровывали и ополаскивали с помощью ACN. Органический слой концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке со-

единения (0,8 г, выход 52%). ESI-MS масса/заряд: 601,0 $[M+H]^+$ (Rt=3,53 мин, LC-способ 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,03 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,60-4,39 (m, 3H), 4,24-4,10 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Стадия 2j. (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Предварительно смешивали воду (2 мл) и уксусную кислоту (3 мл) и добавляли в колбу, содержащую (R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (0,280 г, 0,467 ммоль). Для способствования растворению колбу с исходным веществом подвергали воздействию ультразвука в течение 5-10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем проводили LC/MS. Полученное концентрировали in vacuo при температуре бани 26°C и вакууме 20 мбар. Основную часть уксусной кислоты удаляли и оставшийся водный раствор охлаждали на ледяной бане и разбавляли с помощью EtOAc. Медленно добавляли 10% водный раствор карбоната натрия до получения pH 7. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения с ее 97% (0,15 г, выход 72%) (наблюдали образование около 3% региоизомера примера 9).

1: ESI-MS масса/заряд: 446,9 $[M+H]^+$ (Rt=0,74 мин, LC-способ 4).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,13 (s, 1H), 7,58-7,43 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,70 (dd, J=11,2, 1,7 Гц, 1H), 4,39 (dd, J=11,2, 3,8 Гц, 1H),4,07 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,91 (dd, J=11,7, 2,1 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=11,6, 5,2 Гц, 1H).

В качестве альтернативы, пример 1 можно получать посредством следующих процедур.

Способ HPLC.

Колонка: Waters Acquity BEH C18, длина 100 мм, внутренний диаметр 2,1 мм, размер частиц: 1,7 мкм.

Подвижная фаза: A: 0,05% TFA в воде, B: 0,05% TFA в метаноле.

Градиент:

Время [мин.]	Фаза B [%]
0,0	5,0
10,0	95,0
13,0	95,0
13,1	5,0
16,0	5,0

Расход	0,4 мл/мин.
Обнаружение	УФ 220 нм

Температура колонки: 30°C.

Растворитель для получения образцов: ацетонитрил.

Способ хиральной хроматографии.

Колонка: Daicel Chiralpak IE-3.

Длина 150 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, размер частиц: 3,0 мкм.

Подвижная фаза: A: 0,1% TFA в гептане, B: этанол, (изократический режим: A/B=70/30; время прогона: 25 мин) Расход 1,0 мл/мин.

Обнаружение УФ 265 нм.

Температура колонки: 40°C.

Стадия 1. 2-{[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-4-он.

В раствор ((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)-метанола (6,3 г, 47,59 ммоль) в THF (140 мл) добавляли по каплям диизопропиламид лития (2M в THF, 24 мл, 47,59 ммоль) при температуре от -10 до -5°C. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при от -5 до 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-4-она (промежуточное соединение 7: 20 г, 39,658 ммоль) в THF (60 мл) при температуре от -10 до -5°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин и перемешивали в течение 2 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью HPLC. Если содержание исходного вещества составляло <0,5%, то начинали обработку, в противном случае реакционную смесь перемешивали в течение еще 4-16 ч при отслеживании с помощью HPLC. В реакционную смесь добавляли THF/H_2O=20 мл/2 мл с внутренней температурой 20-25°C, затем добавляли 20% раствор NH_4Cl (100 мл) с внутренней температурой 20-25°C. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) с последующим

промыванием 20% солевым раствором (100 мл).

Кристаллизация.

Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка весом около 40 г, затем применяли н-гептан (2×400 мл) с осуществлением азеотропной перегонки до получения 50 г остатка. К остатку добавляли н-гептан (400 мл) и смесь нагревали до внутренней температуры 60°C за 30 мин, выдерживали в течение 1-2 ч и затем горячую смесь фильтровали. Фильтрат охлаждали до 0°C в течение 10 ч и перемешивали в течение 6 ч. Образованный осадок разделяли посредством фильтрации. Данный влажный осадок суспендировали в этилацетате (20 мл) и н-гептане (200 мл) и нагревали до 55°C в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 55°C. Раствор медленно охлаждали до 0°C в течение 6 ч и выдерживали в течение по меньшей мере 3 ч. Осадок фильтровали и высушивали с получением грязно-белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (13,8 г, выход 57%).

ESI-MS масса/заряд: 601,0 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,9%, энантиомерный избыток: 99,1%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,26 (s, 1 H),7,82-7,68 (m , 3H), 6,53 (s, 1H), 4,53-4,38 (m, 3H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02-0,05 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d6) δ ppm = -5,22, 18,37, 26,05, 26,20, 27,02, 60,72, 66,30, 67,09, 73,85, 109,20, 110,04, 111,18, 114,93, 129,48, 133,07, 133,90, 136,12, 145,07, 150,45, 151,56, 162,57, 175,16.

Стадия 2. (R)-8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

В раствор 2-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-4-она (15 г, 25 ммоль) в THF (50 мл) добавляли по каплям раствор тригидрата фторида тетрабутиламмония (9,5 г, 30 ммоль) в THF (25 мл) с внутренней температурой 20-25°C. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 2 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью HPLC. Результаты HPLC показали 96,8% продукта при полном расходовании исходного вещества. Реакционную смесь охлаждали до внутренней температуры 0-5°C и затем добавляли по каплям ледяную воду (75 мл) с внутренней температурой 0-5°C с последующим добавлением изопропилацетата (75 мл).

Слои разделяли и водный слой экстрагировали изопропилацетатом (75 мл).

Объединенный органический слой промывали водой (1×75 мл) с последующим промыванием 20% солевым раствором (1×75 мл).

Кристаллизация.

Органический слой концентрировали под вакуумом с получением 40 г остатка и затем добавляли изопропилацетат (5×150 мл) с осуществлением азеотропной перегонки до получения 50 г остатка. Смесь охлаждали до 20-25°C и добавляли затравку продукта (6 мг). Смесь выдерживали в течение 2 ч при внутренней температуре 20-25°C, затем смесь нагревали до внутренней температуры 35±3°C в течение 30 мин, выдерживали в течение 30 мин и добавляли н-гептан (150 мл) в течение 6 ч. Смесь охлаждали до внутренней температуры 0±3°C в течение 5 ч и выдерживали в течение по меньшей мере 3 ч. Необходимый продукт получали путем фильтрации и влажный осадок промывали н-гептаном (15 мл) и затем высушивали под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (10,5 г, выход 86,5%).

ESI-MS масса/заряд: 486,9 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 98,3%, энантиомерный избыток: 99,6%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,23 (s, 1 H), 7,78-7,68 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,85 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,78 (d, J=5,26 Гц, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d6) δ ppm=26,20, 27,00, 58,86, 66,33, 67,11, 73,86, 109,21, 110,00, 111,16, 114,06, 129,48, 133,15, 133,80, 135,98, 136,01, 145,00, 150,25, 153,49, 162,58, 175,10.

Стадия 3. (S)-8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Во FlexyCube объемом 400 мл загружали ацетонитрил (67,9 г) и (R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (13,1 г, 1,0 экв.). В другую колбу объемом 100 мл добавляли ацетонитрил (29,1 г), воду (1,96 г) и $Bi(OTf)_3$ (4,42 г, 0,25 экв.). Соответствующий раствор $Bi(OTf)_3$ добавляли в FlexyCube при 20±3°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 10±3°C в течение 40 мин и выдерживали при 10±3°C в течение 45 мин. После этого реакционную смесь охлаждали до 0±3°C в течение 30 мин и выдерживали при 0±3°C в течение 30 мин, когда реакция была завершена согласно анализу UPLC. В реакционную смесь медленно добавляли 5 вес. % водн. раствор $NaHCO_3$ (67 г) с поддержанием температуры ниже 10°C. Добавляли этилацетат (120 г) и смесь нагревали до комнатной температуры. Фазы разделяли и водный раствор экстрагировали этилацетатом (59 г) и изопропиловым спиртом (5,1 г). Объединенную органическую фазу промывали 20 вес.% солевым раствором (75 г). Органический растворитель заменяли на изопропиловый спирт и концентрировали при 50-100 мбар при 50°C до получения 32,6 г остатка. К остатку добавляли метил-трет-бутиловый эфир (20 г) при 50±3°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение еще 30 мин до оса-

ждения дополнительного количества твердого вещества. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (80 г) в течение 1 ч. Температуру понижали до 23±3°C в течение 2 ч, добавляли метил-трет-бутиловый эфир (60 г) в течение 1ч и выдерживали в течение 2 ч. Твердое вещество фильтровали; влажный осадок на фильтре дважды промывали смешанным растворителем, состоящим из изопропилового спирта (3,9 г) и метил-трет-бутилового эфира (37 г). Затем неочищенное вещество растворяли в ацетонитриле (27,2 г) и воде (103 г) при 25±3°C до образования прозрачного раствора. Добавляли затравку (48 мг) и перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением воды (137,5 г) в течение 2 ч. Смесь выдерживали при 25±3°C в течение 1ч и затем охлаждали до 0±3°C в течение 7 ч. Ее фильтровали и влажный осадок промывали водой. Влажный осадок высушивали в вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она в виде светло-желтого твердого вещества (7,95 г, выход 66%).

ESI-MS масса/заряд: 445,011 $[M+H]^+$; чистота согласно HPLC: 99,34%, энантиомерный избыток: 99,3%; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,28 (s, 1 H), 7,91-7,70 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,24 (t, J=5,38 Гц, 1H), 4,85 (t, J=5,75 Гц, 2H), 3,85 (br d, J=5,38 Гц, 2H), 3,75 (t, J=5,56 Гц, 4H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,27, 63,36, 68,90, 69,03, 109,24, 110,52, 113,35, 128,93, 132,48, 133,29, 135,35, 144,26, 149,95, 153,26, 162,20, 174,94.

Пример 1A (гидратная форма B).

Перекристаллизация.

К 200 мг аморфного вещества, представляющего собой пример 1, добавляли 1 мл смеси ацетонитрил/вода (9:1, об./об.) с получением прозрачного раствора при 50°C с перемешиванием. Через 1 ч перемешивания при данной температуре раствор медленно охлаждали до 5°C, и образовывался белый осадок. Осадок разделяли путем центрифугирования и высушивали при 40°C в течение 12 ч. Получали белый кристаллический порошок (модифицированную гидратную форму B) соединения.

В качестве альтернативы, гидрат B можно получать путем подвергания (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (любой формы из примера 1) воздействию 92% RH в течение более 72 ч при 25°C или путем суспендирования (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (любой формы из примера 1) в чистой воде при 25°C в течение по меньшей мере 72 ч.

a) Описание способа порошковой рентгеновской дифракции (XRPD).

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму записывали на дифрактометре Bruker™ D8 Advance с анодом CuKα (излучение CuKα (λ=1,5418 Å)). Образец весом примерно 75-100 мг помещают на держатель для образца с Si-подложкой и нулевым фоном и располагают по центру в рентгеновском пучке. Определенная таким образом рентгеновская дифрактограмма показана на фиг. 1 и представлена в табл. 2 ниже посредством линий отражения из наиболее важных линий.

Таблица 2

Угол	Значение d	% интенсивности
2-Тета, °	Ангстрем	%
6,7	13,149	16,1
7,0	12,578	100
11,9	7,423	37,4
12,3	7,162	15,8
14,1	6,257	54,6
18,5	4,787	50,0
22,2	4,008	37,2
24,7	3,597	92,3
26,0	3,424	70,3
26,9	3,307	95,9
34,2	2,619	39,3
39,1	2,302	30,7

b) Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и термогравиметрический анализ (TGA).

Результаты дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термогравиметрического анализа (TGA) для небольшого количества формы B получали с применением Q2000 (DSC) и Q5000 (TGA) от TA Instruments с применением диапазона нагревания, указанного на фиг. 2-3.

Описание способа DSC.

Точно взвешивают 0,5-1,5 мг каждого тестируемого вещества в тигель для образца с отверстиями и тигель для образца закрытого типа (герметичный). Пустые тигли для образца применяют в качестве эта-

лона. DSC-термограмму записывают следующим образом. Температуру в аппарате регулируют до приблизительно -40°C и нагревают до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин, при расходе азота 50 мл/мин. Прибор откалиброван в отношении температуры и энтальпии с помощью индия, по меньшей мере на 99,9999% чистого, до 300°C при скорости нагревания 10°C/мин, при расходе азота 50 мл/мин. Точность измеренной температуры образца с помощью данного способа составляет приблизительно ±1°C, и удельная теплота плавления может быть измерена с относительной погрешностью, составляющей приблизительно ±5%.

В случае тигля для образца с отверстиями (фиг. 2) начало температуры стеклования: $T_{начала}$=38,77°C, начало эндотермы плавления : $T_{начала}$= 113,69°C ;

В случае герметичного тигля для образца (фиг. 3) начало эндотермы плавления: $T_{начала}$=82,30°C .

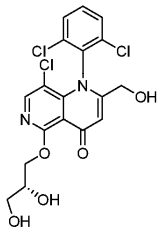
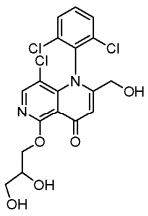
Описание способа TGA

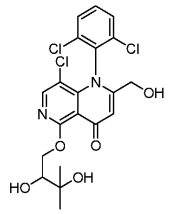
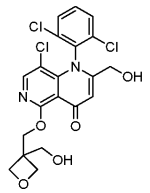
Точно взвешивают 10-20 мг тестируемого вещества в A1-тигель для образца. TGA-термограмму записывают следующим образом. Для избегания потерь веса тигель для образца содержит герметично закрытую крышку, которую автоматически продавливают лишь за несколько мгновений перед загрузкой образца в печь. Температуру уравновешивают до 30°C и повышают до 200°C при скорости нагревания 10°C/мин при расходе азота 25 мл/мин.

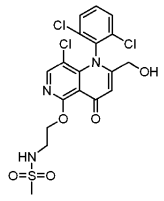
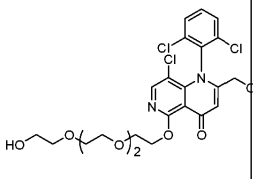
Прибор откалиброван в отношении температуры с помощью никеля и алюминия и откалиброван в отношении веса с помощью 5 и 10 мг стандартов (фиг. 4).

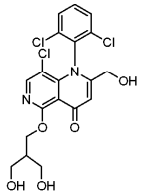
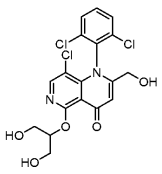
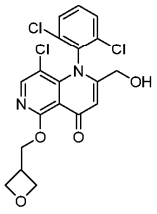
Следующие примеры в табл. 3 получали с применением способа A.

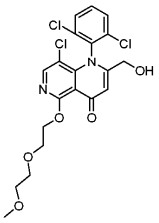
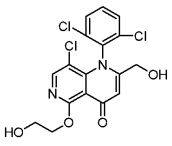
Таблица 3. Примеры 2-58

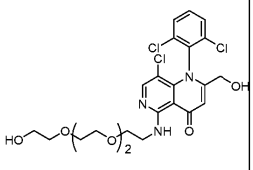
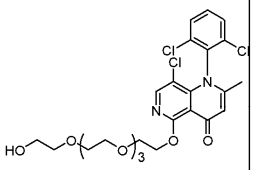
Прим.	Структура	Химическое название	Аналитические данные
2		(R)-8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 445 $[M+H]^+$ (Rt= 0,80 минуты, LC-способ 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=8,24 (s, 1H), 7,85-7,57 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 5,85 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,76 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,86 (p, J=5,4 Гц, 1H), 3,79 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,65-3,48 (m, 2H).
3		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 445 $[M+H]^+$ (Rt=0,79 минуты, LC-способ 1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,02 (d, *J*=3,8 Гц, 1H), 7,42 (d, *J*=2,6 Гц, 3H), 6,74 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,61 (ddd,

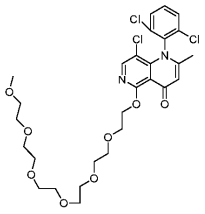
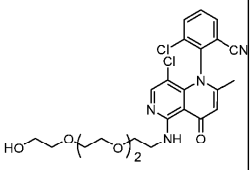
			J=11,2, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, *J*=11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H).
4		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 474,7386 $[M+H]^+$; найденное значение 474,7356, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=8,18 (s, 1 H) 7,40-7,83 (m, 3 H) 6,42-6,90 (m, 1 H) 4,87 (s, 1 H) 4,66 (d, J=3,03 Гц, 1 H) 4,27-4,51 (m, 1 H) 3,90-4,07 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 3,67 (m, 2 H) 1,96 (s, 3 H) 1,28 (d, J=19,96 Гц, 6 H)
5		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 471 $[M+H]^+$ (Rt=0,89 минуты, LC-способ 1) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=8,26 (s, 1H), 7,82-7,58 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,85 (t, J=5,9 Гц, 1H), 5,03 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H),

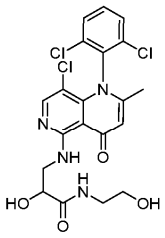
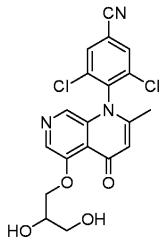
			4,52-4,28 (m, 4H), 3,82 (dd, J=26,8, 5,5 Гц, 4H).
6		N-(2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метан сульфонамид	HRMS рассч. 466,0507 $[M+H]^+$; найденное значение 466,0506, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=9,78 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,37-6,17 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,58 (q, J=5,8 Гц, 2H), 3,48 (q, J=5,6 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).
7		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 547,0806 $[M+H]^+$; найденное значение 547,0796, ^{1}H ЯМР (400 МГц MeCN-*d*3) δ ppm=8,03-8,22 (m, 1 H) 7,41-7,73 (m, 3 H) 6,60 (m, 1 H) 4,51-4,70 (m, 2 H) 3,93 (m, 2 H) 3,84-3,89 (m, 2 H) 3,72-3,78 (m, 2 H) 3,57-3,65 (m, 9 H) 3,48-3,53 (m, 2 H) 2,94 (br s, 1 H)

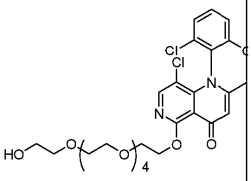
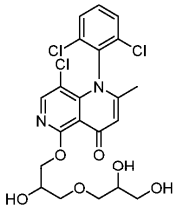
8		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 445,1 $[M+H]^+$ (Rt=0,84 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=8,07 (s, 1H), 7,50 (d, J=2,9 Гц, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,41 (d, J=5,8 Гц, 2H), 3,89-3,77 (m, 3H), 3,70-3,54 (m, 4H).
9		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 445 $[M+H]^+$ (Rt=0,78 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,01 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,6 Гц, 3H), 6,72 (s, 1H), 4,88 (dt, J=7,6, 4,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,68 (qd, J=12,2, 5,4 Гц, 4H).
10		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 443 $[M+H]^+$ (Rt=0,93 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=8,13 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H),

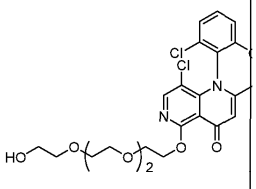
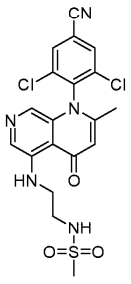
			6,60 (t, J=1,1 Гц, 1H), 4,76 (dd, J=8,0, 6,0 Гц, 2H), 4,70-4,53 (m, 3H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,77 (q, J=6,4, 5,5 Гц, 1H), 3,50 (dtd, J=14,3, 6,4, 1,5 Гц, 1H).
11		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 475 $[M+H]^+$ (Rt=0,96 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=7,96 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Гц, 3H), 6,61 (t, J=1,0 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=5,5, 4,3 Гц, 2H), 3,92 (d, J=1,0 Гц, 2H), 3,79 (dd, J=5,5, 4,3 Гц, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).
12		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS: рассч. 415,0019 $[M+H]^+$, найденное значение 415,0008; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=8,22 (s, 1H), 7,78-7,63 (m,

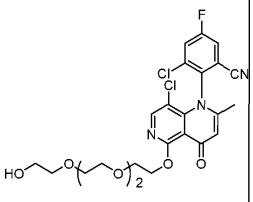
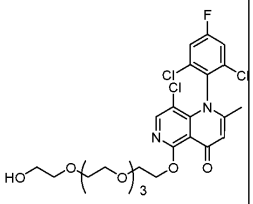
			3H), 6,53 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,77 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,76 (dd, J=11,0, 5,5 Гц, 4H)
13		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 546,0966 $[M+H]^+$; найденное значение 546,0653, ^1H ЯМР (400 МГц, MeCN-$d3$) δ ppm=10,73 (br s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,45-7,72 (m, 3 H) 6,41-6,88 (m, 1 H) 3,86-3,94 (m, 2 H) 3,65-3,72 (m, 4 H) 3,54-3,63 (m, 11 H) 3,46-3,52 (m, 2 H) 2,86 (t, J=5,87 Гц, 1 H) 2,13 (s, 3H) 1,97 (s, 3 H)
14		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 575,1119 $[M+H]^+$; найденное значение 575,1125, ^1H ЯМР (400 МГц, MeCN-$d3$) δ ppm=8,06-8,29 (m, 1 H) 7,49-7,71 (m, 3 H) 6,38 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 4,44-4,74 (m, 2 H) 3,82-3,96 (m, 2 H) 3,70-3,77 (m, 2 H)

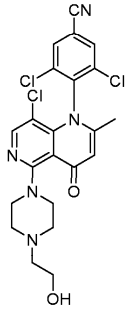
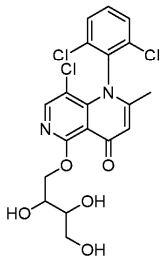
			3,54-3,65 (m, 12 H) 3,45-3,50 (m, 2 H) 2,97-3,13 (m, 1 H) 1,97 (s, 3 H)
15		5-(2,5,8,11,14,17-Гексаоксанонадекан-19-илокси)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 635 $[M+H]^+$ (Rt=1,08 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц DCM-*d*2) δ ppm=8,09 (s, 1H), 7,61-7,33 (m, 3H), 6,38 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,72-4,46 (m, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,71-3,56 (m, 16H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,94 (d, J=0,7 Гц, 3H).
16		3-Хлор-2-(8-хлор-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 521,1359 $[M+H]^+$; найденное значение 521,1365, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=10,67 (br s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 7,83-7,94 (m, 2 H) 7,74 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 6,39 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 3,67 (m, 4 H) 3,59 (m, 10 H) 3,49 (m, 2 H) 2,77-2,90 (m,

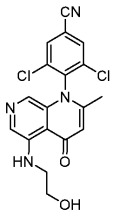
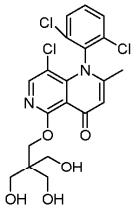
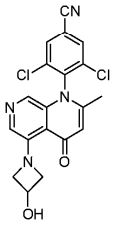
			1 H) 1,96 (s, 3 H)
17		3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)амино)-2-гидрокси-N-(2-гидроксиэтил)пропанамид	HRMS рассч. 485,0551 $[M+H]^+$; найденное значение 485,0576, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=10,72 (br s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,38-7,61 (m, 3 H) 7,11-7,30 (m, 1 H) 6,31 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 4,06-4,30 (m, 1 H) 3,74-3,95 (m, 1 H) 3,62 (d, J=14,02 Гц, 1 H) 3,37-3,46 (m, 2 H) 3,33 (t, J=5,49 Гц, 1 H) 3,05-3,27 (m, 2 H) 2,56 (t, J=5,56 Гц, 1 H) 1,82 (d, J=0,63 Гц, 3 H)
18		3,5-Дихлор-4-(5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 420,0518 $[M+H]^+$; найденное значение 420,0505, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=8,57 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,06 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 4,80 (t, J=6,0 Гц, 1H),

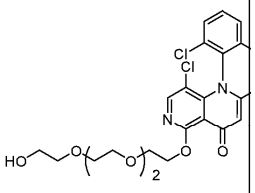
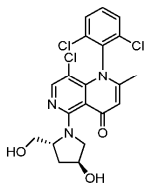
			4,20 (d, J=5,3 Гц, 2H), 3,57 (tt, J=12,7, 6,1 Гц, 2H), 1,98 (d, J=9,1 Гц, 3H).
19		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 619,1381 $[M+H]^+$; найденное значение 619,1394, ^1H ЯМР (400 МГц, MeCN-$d3$) δ ppm=8,13 (s, 1 H) 7,47-7,72 (m, 3 H) 6,37 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 4,52-4,73 (m, 2 H) 3,84-3,98 (m, 2 H) 3,67-3,80 (m, 2 H) 3,55-3,65 (m, 17 H) 3,45-3,53 (m, 2 H) 1,93 (s, 3 H)
20		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-2-гидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 503,0543 $[M+H]^+$; найденное значение 503,0533, ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-$d4$) δ ppm=8,18 (s, 1H), 7,64 (d, J=2,0 Гц, 3H), 6,52 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,64-4,43 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 1H), 3,91-3,45 (m, 7H), 2,00 (d, J=2,5 Гц, 3H).

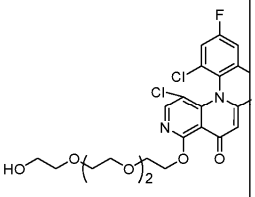
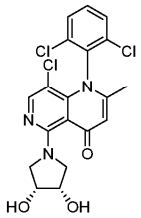
21		3-Хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 522,1199 $[M+H]^+$; найденное значение 522,1204, ^1H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=8,15 (s, 1 H) 7,92 (d, J=2,15 Гц, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 6,38 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 4,52-4,81 (m, 2 H) 3,84-3,98 (m, 2 H) 3,70-3,79 (m, 2 H) 3,57-3,65 (m, 8 H) 3,51 (d, J=5,31 Гц, 2 H) 1,97 (s, 3 H)
22		N-(2-((1-(2,6-Дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)амино)этил)метансульфонамид	HRMS рассч. 466,0507 $[M+H]^+$; найденное значение 466,0506, ^1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ 9,78 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,37-6,17 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,58 (q, J=5,8 Гц, 2H), 3,48 (q, J=5,6 Гц, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

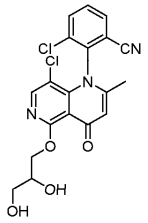
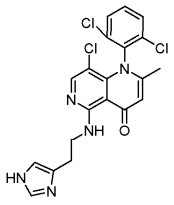
23		3-Хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-5-фторбензонитрил	HRMS рассч. 540,1105 $[M+H]^+$; найденное значение 540,1110, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-d3) δ ppm=8,11-8,35 (m, 1 H) 7,78 (ddd, J=15,38, 7,86, 2,78 Гц, 2 H) 6,39 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 4,40-4,84 (m, 2 H) 3,83-4,01 (m, 2 H) 3,71-3,78 (m, 2 H) 3,57-3,65 (m, 8 H) 3,46-3,54 (m, 2 H) 2,92 (br s, 1 H) 1,97 (s, 3 H)
24		8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS: рассч. 637,1287 $[M+H]^+$, найденное значение 637,1303, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,55 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,48 (dd, J=5,5, 4,2 Гц, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,66 (dd, J=5,7, 3,9 Гц, 2H), 3,57-3,44 (m, 16H), 3,43-

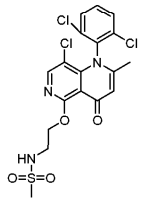
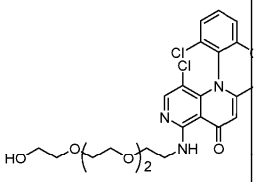
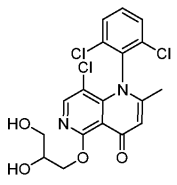
			3,36 (m, 2H), 1,90 (s, 3H).
25		3,5-Дихлор-4-(8-хлор-5-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 492,0751 $[M+H]^+$; найденное значение 492,0746; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 6.c33 (s, 1H), 3,75-3,49 (m, 6H), 2,67 (dt, J=30,9, 4,8 Гц, 6H), 1,90 (s, 3H).
26		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(2,3,4-тригидроксибутокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 459,0281 $[M+H]^+$; найденное значение 459,0278, ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ ppm=8,19 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J=2,2 Гц, 3H), 6,60-6,48 (m, 1H), 4,70 (dd, J=11,3, 3,7 Гц, 1H), 4,56 (dd, J=11,3, 5,4 Гц, 1H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 3H).

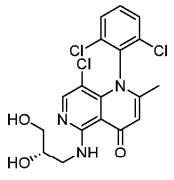
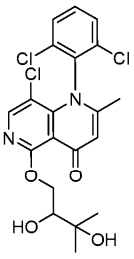
27		3,5-Дихлор-4-(5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 389,0572 $[M+H]^+$; найденное значение 389,0569, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=9,54 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,87 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3,65 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,41-3,30 (q, J=5,4 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H).
28		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 475 $[M+H]^+$ (Rt=1,80 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,02 (s, 1H), 7,53-7,12 (m, 3H), 6,36 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 1,87 (d, J=0,7 Гц, 4H).
29		3,5-Дихлор-4-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 401,0572 $[M+H]^+$; найденное значение 401,0576. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=7,90 (s, 2H),

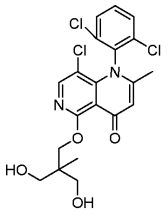
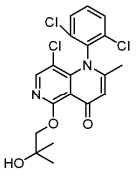
			7,71 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,77 (ddd, J=10,9, 6,5, 4,4 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=10,1, 6,9 Гц, 2H), 4,02 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H).
30		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 531,0856 $[M+H]^+$; найденное значение 531,0881, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=8,12 (s, 1 H) 7,61 (m, 3 H) 6,30-6,44 (m, 1 H) 4,52-4,64 (m, 2 H) 3,82-3,92 (m, 2 H) 3,70-3,76 (m, 2 H) 3,56-3,64 (m, 8 H) 3,47-3,53 (m, 2 H) 2,86 (t, J=5,87 Гц, 1 H) 1,93 (s, 3 H)
31		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2R,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 454,0492 $[M+H]^+$; найденное значение 454,0483, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=7,94 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 6,38-6,24 (m, 1H), 4,90 (td, J=7,0,

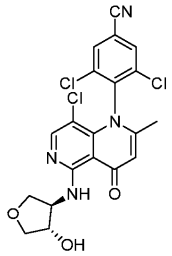
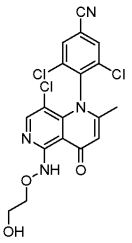
			3,5 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,59 (dd, J=11,7, 3,7 Гц, 1H), 2,72 (dd, J=12,7, 2,1 Гц, 1H), 2,52-1,95 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 3H).
32		8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 549,0762 $[M+H]^+$, найденное значение 549,0756, ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,68-4,61 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 9H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 3H).
33		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 440,0335 $[M+H]^+$, найденное значение 440,0324; ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ ppm=7,99 (s, 1H), 7,69-7,52 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,25 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,71 (dd,

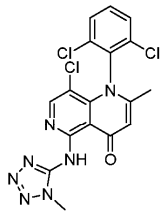
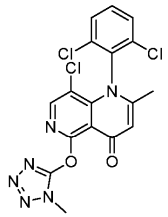
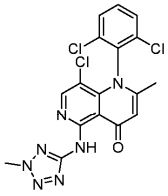
			J=11,6, 4,9 Гц, 2H), 3,42 (dd, J=11,1, 4,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H).
34		3-Хлор-2-(8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 420,0518 $[M+H]^+$, найденное значение 420,0530; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ 8,11 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,87-7,72 (m, 2H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,16-4,83 (m, 1H), 4,77 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,37 (ddd, J=11,3, 9,9, 3,5 Гц, 1H), 4,10-3,72 (m, 4H), 1,97 (s, 3H).
35		5-((2-(1H-Имидазол-4-ил)этил)амино)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 448,1 $[M+H]^+$ (Rt=2,08 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=10,73 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,38 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,92-3,71 (m, 2H), 3,01 (t, J=6,7 Гц,

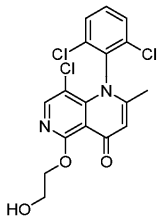
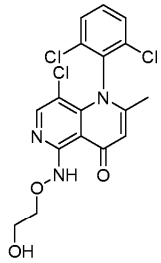
			2H), 1,94 (s, 3H).
36		N-(2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метан сульфонамид	HRMS рассч. 476,0019 $[M+H]^+$; найденное значение 476,0002, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ 8,13 ppm = (s, 1H), 7,55 (t, J=7,4 Гц, 3H), 6,82 (bs, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,56 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
37		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 530,1016 $[M+H]^+$; найденное значение 530,1026, ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeCN-*d*3) δ ppm=10,58-10,87 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,50-7,70 (m, 3 H) 6,39 (d, J=0,76 Гц, 1 H) 3,56-3,76 (m, 14 H) 3,45-3,54 (m, 2 H) 2,16-2,51 (m, 1 H) 1,91 (s, 3 H)
38		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-	HRMS рассч. 429,0176 $[M+H]^+$; найденное значение 429,0169, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ

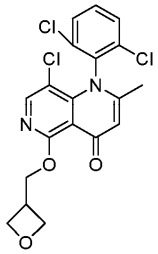
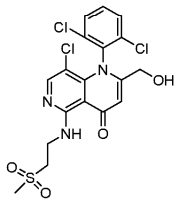
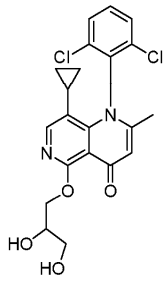
		он	ppm=8,09 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,14 (dd, J=10,4, 3,9 Гц, 1H), 4,77 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,2, 3,5 Гц, 1H), 4,09-3,70 (m, 4H), 1,94 (s, 3H).
39		(S)-8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч.428,0335 $[M+H]^+$; найденное значение 428,0332; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm=10,88 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 6,54-6,26 (m, 1H), 4,29-3,40 (m, 7H), 1,92 (s, 3H).
40		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 457,0489 $[M+H]^+$; найденное значение 457,0499 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, MeCN-d3) δ ppm 8,20 (s, 1 H) 7,64 (m, 3 H) 6,53 (s, 1 H) 4,79-4,97 (m, 1 H) 4,65(m, 1 H) 4,45 (m, 1 H) 3,81-3,95 (m, 1 H) 3,60-3,732(m, 1 H)

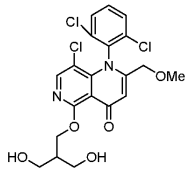
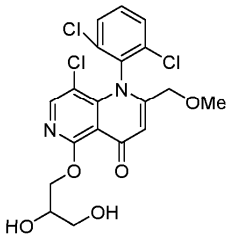
			2,01 (s, 3 H) 1,29 (d, J=14,91 Гц, 6 H)
41		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 459,1 $[M+H]^+$ (Rt=2,07 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,01 (s, 1H), 7,51-7,27 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,52 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).
42		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 427,0383 $[M+H]^+$; найденное значение 427,0383, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=7,98 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

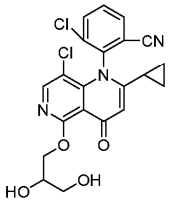
43		3,5-Дихлор-4-(8-хлор-5-(((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 465,0288 $[M+H]^+$; найденное значение 465,0289. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (d, J=0,7 Гц, 2H), 6,48-6,25 (m, 1H), 4,55 (br,s, 1H), 4,39-4,21 (m, 3H), 4,12 (dd, J=9,6, 5,9 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=12,7, 9,0, 5,1 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H).,
44		3,5-Дихлор-4-(8-хлор-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	HRMS рассч. 439,0131 $[M+H]^+$; найденное значение 439,0126, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=12,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 6,44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,21-3,97 (m, 2H), 3,87-3,60 (m, 2H), 1,94 (d, J=0,6 Гц, 3H).

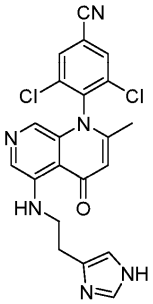
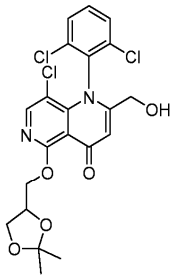
45		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 436,0247 $[M+H]^+$; найденное значение 436,0240, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=13,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
46		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 437,0087 $[M+H]^+$; найденное значение 437,0085, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=8,57 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,4 Гц, 3H), 6,42 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).
47		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 436,0247 $[M+H]^+$; найденное значение 436,0257; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=13,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,49 (d, J=3,4 Гц, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,35 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

48		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 399,0070 $[M+H]^+$; найденное значение 399,0056, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm =8,08 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 6,42 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,15 (br,s, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).
49		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 414,0179 $[M+H]^+$; найденное значение 414,0171; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=12,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61-7,32 (m, 3H), 6,51-6,34 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,09 (dd, J=5,1, 3,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,07-1,80 (m, 3H).

50		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 425,0227 $[M+H]^+$; найденное значение 425,0211, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d_2) δ ppm=8,09 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,85 (dd, J=7,9, 6,1 Гц, 2H), 4,73-4,59 (m, 4H), 3,64-3,49 (m, 1H), 1,94 (s, 3H).
51		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 477,8 $[M+H]^+$ (Rt=0,84 минуты, LC-способ 4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=0,62 (t, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 3,93 (q, *J*=6,2 Гц, 4H), 3,31 (t, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,87 (s, 3H).
52		8-Циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 435,0878 $[M+H]^+$; найденное значение 435,0903, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*3) δ ppm=7,69-7,46 (m, 3H), 6,35-6,24 (m,

			1H), 5,82 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,73 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 4,16-3,72 (m, 4H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,69 (dd, J=8,0, 4,6 Гц, 1H), 1,13-1,01 (m, 2H), 0,98-0,82 (m, 2H).
53		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 473,0438 $[M+H]^+$; найденное значение 473,0451, ^1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,02 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,41 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 4,48 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,96-3,71 (m, 8H), 3,19 (s, 3H), 2,11 (d, J=4,5 Гц, 1H).
54		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	HRMS рассч. 459,0281 $[M+H]^+$; найденное значение 459,0286, ^1H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,03 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,88 (td, J=11,0, 9,4, 5,6 Гц, 1H),

			4,62 (ddd, J=11,2, 2,2, 1,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,85 (d, J=12,2 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).
55		3-Хлор-2-(8-хлор-2-циклопропил-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил	ESI-MS *масса/заряд*: 446,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,67 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц DCM-*d*2) δ ppm=8,17 (s, 1H), 7,83 (ddt, *J*=8,8, 6,4, 1,4 Гц, 2H), 7,75-7,62 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,73 (ddd, *J*=10,2, 8,5, 1,7 Гц, 1H), 4,38 (ddd, *J*=11,2, 6,0, 3,6 Гц, 1H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,87-3,73 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 1H), 0,88 (dtt, *J*=11,3, 7,7, 4,1 Гц, 2H), 0,82-0,68 (m, 2H).

56		4-(5-((2-(1H-Имидазол-4-ил)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрил	HRMS рассч. 439,0841 $[M+H]^+$; найденное значение 439,0828, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm=9,48 (dt, J=20,1, 5,4 Гц, 1H), 8,54 (s, 3H), 7,91 (d, J=24,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,09 (d, J=12,5 Гц, 1H), 6,32-6,18 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,83 (t, J=6,8 Гц, 2H).
57		8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он	ESI-MS *масса/заряд*: 487 $[M+H]^+$ (Rt=1,05 минуты, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-*d*2) δ ppm=8,14 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,9 Гц, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,66-4,46 (m, 3H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

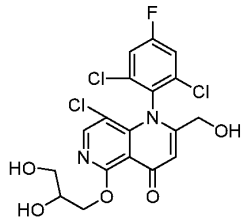
Хиральное разделение рацемического соединения, представляющего собой пример 40

Примеры 58 и 59. Один из примеров 58 и 59 представляет собой (R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он, и другой представляет собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

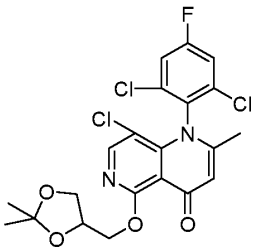
Растворяли 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он в метаноле и подвергали нескольким операциям введения, 1,6 мл каждая, для осуществления хиральной препаративной SFC (колонка ChiralPak AD-H, 250×330 мм ID, 5 мкм, расход 80 мл/мин при 38°C) с применением 35% 2-пропанола в диоксиде углерода в качестве подвижной фазы. После хирального разделения фракции высушивали путем ротационного выпаривания с получением примера 58, соответствующего первому пику элюирования (ее >99%), и примера 59, соответствующего второму пику элюирования (ее >99%), в виде белых твердых веществ. Значения времени удерживания получали на колонке ChiralPak AD-H, 4,6×100 мм, 5 мкм, применяли градиент от 5 до 55% 2-пропанола в диоксиде углерода в качестве подвижной фазы в течение 5,5 мин, затем удерживали в течение 0,1 мин (расход растворителя 5,0 мл/мин) при температуре печи 38°C (пример 58: Rt=4,23 мин; пример 59: Rt=4,68 мин).

Следующие примеры получали, как описано на схеме B.

Пример 60. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

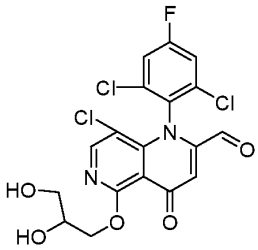


Стадия 1. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



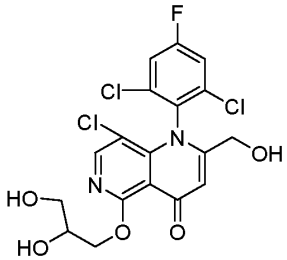
Перемешивали смесь 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение 2, 0,4 г, 1,02 ммоль), (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (0,674 г, 5,10 ммоль), K_2CO_3 (0,423 г, 3,06 ммоль) и DMAP (0,037 г, 0,306 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 80°C в течение 2 дней. Твердое вещество отфильтровывали и затем реакционную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 50%) с получением белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (0,436 г, 88%). ESI-MS масса/заряд: 489,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,42 мин, LC-способ 3)

Стадия 2. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегид



Перемешивали смесь 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,104 г, 0,213 ммоль) и SeO_2 (0,036 г, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 90°C в течение ночи. Другую партию SeO_2 (0,030 г, 0,27 ммоль) добавляли в реакционную смесь с последующим перемешиванием при 100°C в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Результаты LC-MS показывают, что указанное в заголовке соединение представляет собой основной компонент неочищенного продукта. ESI-MS масса/заряд: 463,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,02 мин, LC-способ 3)

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



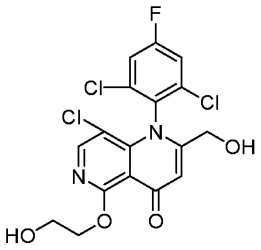
В раствор неочищенного 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегида (0,098 г, 0,213 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,04 г, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 мин. Твердое вещество отфильтровывали с последующим проведением очистки с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка X-bridge, 30x50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 15 до 40% ACN в течение 3,5 мин) с получением белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (0,027 г, 26%).

60: HRMS: рассч. 463,0031 $[M+H]^+$, найденное значение 463,0036; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ

ppm=8,26 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (bs, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,75 (bs, 1H), 4,38 (dd, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 4,30 (dd, J=10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,78-3,91 (m, 3H), 3,58 (m, 2H).

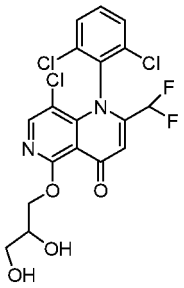
Следующий пример получали способом, аналогичным описанному для указанного выше примера, с применением этан-1,2-диола на стадии 1.

Пример 61. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



61: HRMS: рассч. 432,9925 $[M+H]^+$, найденное значение 432,9919; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (bs, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,42 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (q, J=4,4 Гц, 2H).

Пример 62. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

В раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,250 г, 0,668 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанол (0,883 г, 6,68 ммоль), K_2CO_3 (0,277 г, 2,005 ммоль) и DMAP (0,008 г, 0,067 ммоль). Полученный раствор нагревали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь поглощали смесью EtOAc/вода. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,277 г, 79%).

ESI-MS масса/заряд: 471,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,17 мин, LC-способ I), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,09 (s, 1H),7,61-7,41 (m, 3H), 6,40 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,62-4,45 (m, 3H), 4,20 (dd, J=8,5, 6,1 Гц, 1H), 4,04 (dd, J=8,4, 6,2 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Стадия 2. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегид.

Нагревали с обратным холодильником смесь 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,123 г, 0,262 ммоль) и диоксида селена (0,035 г, 0,314 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в течение ночи. Нерастворимые вещества отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,057 г, 45%).

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

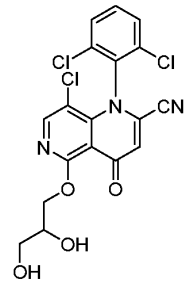
В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегида (0,056 г, 0,116 ммоль) в 2 мл DCM добавляли DeoxoFluor (0,320 мл, 1,737 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Полученное гасили 10% раствором $NaHCO_3$ при 0°C, затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, выход 43%). ESI-MS масса/заряд: 505,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,23 мин, способ LC 1).

Стадия 4. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,025 г, 0,049 ммоль) в 0,5 мл DCM добавляли 0,5 мл TFA. Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч. Затем полученное концентрировали. Остаток разбавляли с помощью ACN и фильтровали через смолу LP-HCO_3 с нейтрализацией соли TFA. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,02 0 г, выход 7 8%).

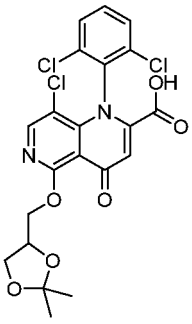
62: ESI-MS масса/заряд: 467,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,91 мин, LC-способ 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,09 (s, 1H), 7,56-7,36 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,99 (t, J=53,0 Гц, 1H), 4,64 (ddd, J=11,2, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=11,2, 3,7 Гц, 1H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,77-3,61 (m, 1H).

Пример 63. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-l,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбонитрил



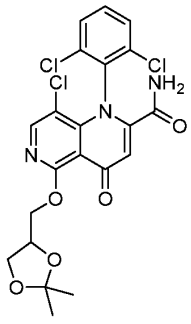
Получали 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегид, как описано для примера 63 на стадиях 1 и 2.

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоновая кислота



В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбальдегида (0,358 г, 0,740 ммоль) в смеси ацетона (1 мл) и воды (1 мл) добавляли хлорит натрия (0,134 г, 1,48 ммоль) и сульфаминовую кислоту (0,216 г, 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли. Остаток промывали водой, фильтровали и высушивали под вакуумом. Полученное применяли как таковое на следующей стадии. ESI-MS масса/заряд: 460,9 $[M+H]^+$ (Rt=0,46 мин, LC-способ 4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,48 (d, J=4,2 Гц, 3H), 6,14 (s, 1H), 4,97-4,79 (m, 2H),4,38 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H),4,26 (dd, J=10,6, 6,0 Гц, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,57 (dq, J=10,8, 5,5 Гц, 2H).

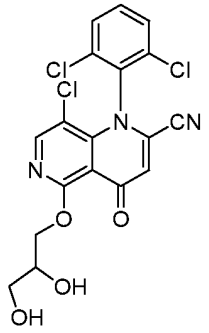
Стадия 4. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамид



В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты (0,160 г, 0,348 ммоль), HATU (0,397 г, 1,044 ммоль) и DIEA (0,304 мл, 1,74 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли хлорид аммония (0,056 г, 1,044 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над

безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,132 г, 83%). ESI-MS масса/заряд: 458,0 $[M+H]^+$ (Rt=0,68 мин, LC-способ 4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66-7,50 (m, 3H), 6,42 (s, 1H),4,88 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 3,87 (q, J=5,3 Гц, 1H), 3,66-3,48 (m, 2H).

Стадия 5. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбонитрил

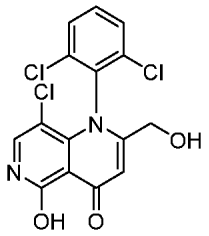


В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамида (0,130 г, 0,283 ммоль) в THF (3 мл) и TEA (0,099 мл, 0,709 ммоль) добавляли по каплям TFAA (0,140 мл, 0,992 ммоль) при 0°C (внутренняя температура не превышала 15°C, что контролировали с применением внутреннего термометра).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем полученное выливали в воду и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 X). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, солевым раствором и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0, 09 г, 72%).

63: ESI-MS масса/заряд: 442,0 $[M+H]^+$ (Rt=0,68 мин, LC-способ 4), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,25 (s, 1H), 7,61 (d, J=4,5 Гц, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,70-4,59 (m, 4H), 4,52 (dd, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 4,39 (dt, J=11,1, 5,6 Гц, 2H).

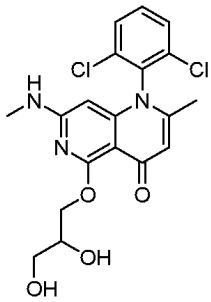
Пример 64. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



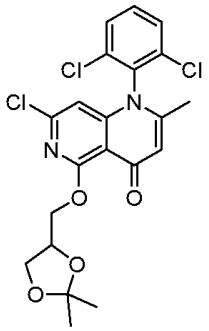
В раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение 7, 0,1 г, 0,198 ммоль) в воде (5 мл) добавляли 1 н. HCl (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученное нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и необходимый продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали со смесью MeCN и гептана с получением указанного в заголовке соединения (0,043 г, выход 55%).

64: ESI-MS масса/заряд: 372,8 $[M+H]^+$ (Rt=0,88 мин, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,57 (d, J=2,8 Гц, 3H), 7,01 (s, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H).

Пример 65. 1-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. 7-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



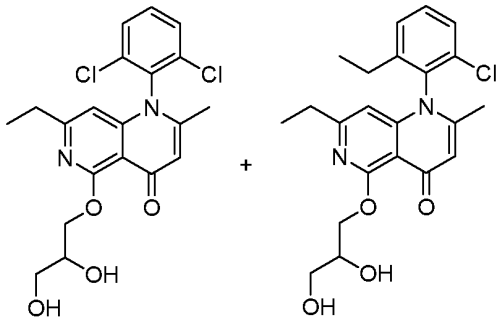
В раствор промежуточного соединения 11 (1 г, 2,67 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли DMAP (0,163 г, 1,337 ммоль), K_2CO_3 (1,108 г, 8,02 ммоль) и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанол (1,060 г, 8,02 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., гасили солевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAC. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием с помощью EtOAc/гептана, от 0 до 100%, затем MeOH/EtOAc, 5%, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,51 г, выход 40,6%). LC/MS (масса/заряд, $[M+H]^+$): 471,1.

Стадия 2. 1-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

В раствор 7-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (20 мг, 0,043 ммоль) в основании Хюнига (0,074 мл, 0,426 ммоль) и NMP (0,5 мл) добавляли гидрохлорид метиламина и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью основной препаративной HPLC (Waters Xbridge, 5 мкм 30×100 мм, вода/ацетонитрил с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, от 30 до 45% ACN в течение 11,5 мин) с получением необходимого продукта в виде белого порошка. Данный белый порошок растворяли в DCM (1 мл) и добавляли TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали конц. аммиаком и затем очищали с помощью основной препаративной HPLC (Waters Xbridge, 5 мкм 30×100 мм, вода/ацетонитрил с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, от 20 до 35% ACN за 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (8,9 мг, 0,021 ммоль).

65: HRMS: рассч. 424,0844 $[M+H]^+$, найденное значение 424,0830; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,56-7,46 (m, 2H),7,40 (dd, J=8,6, 7,5 Гц, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H),5,67 (s, 1H), 4,72-4,51 (m, 3H), 4,18 (d, J=9, 8 Гц, 1H), 4,02-3,70 (m, 4H), 2,64 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,88-1,76 (m, 3H).

Пример 66. 1-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он и пример 67: 1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. 1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он и 1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Раствор диэтилцинка (3,55 мл, 3,55 ммоль) (1M в гептане) добавляли по каплям в смесь 7-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,833 г, 1,774 ммоль), DPPF (0,197 г, 0,355 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (0,040 г, 0,177 ммоль) в толуоле (10 мл) при -78°C в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl, разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии, с элюированием с помощью EtOAc/гептана, от 0 до 100%, с получением 1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она, (0,7 г желтого твердого вещества, 1,44 ммоль) и 1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,012 г белого твердого вещества, 0,025 ммоль).

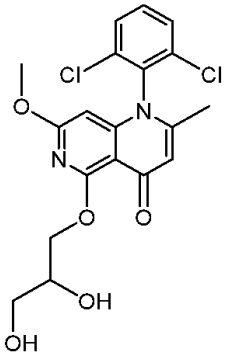
Стадия 2. Соединение, представляющее собой 1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он, и 1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Два указанных выше соединения по отдельности растворяли в смеси 1:1 DCM и TFA и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После удаления летучих веществ и очистки с помощью основной препаративной HPLC получали фракции, содержащие примеры 66 и 67, в виде белых порошков.

66: HRMS: рассч. 423,0878 $[M+H]^+$, найденное значение 423,0897; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,67-7,46 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,84 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H),3,87 (dd, J=11,7, 5,4 Гц, 1H), 2,56 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,5 Гц, 3H).

67: HRMS: рассч.417,1581 $[M+H]^+$, найденное значение 417,1626; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,59-7,32 (m, 3H),6,37 (d, J=15,1 Гц, 1H), 5,83 (d, J=41,9 Гц, 1H), 4,97-4,74 (m, 1H), 4,37 (ddd, J=10,9, 7,1, 3,1 Гц, 1H), 4,11-3,69 (m, 3H), 2,56 (dq, J=15,1, 7,6 Гц, 2H), 2,29 (dddd, J=30,2, 22,7, 15,0, 7,3 Гц, 2H), 1,93 (d, J=9,4 Гц, 3H), 1,12 (dt, J=11,1, 7,6 Гц, 6H).

Пример 68/ 1-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-метокси-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

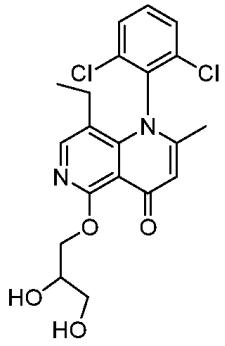


Смесь 7-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (29 мг, 0,062 ммоль), Na_2CO_3 (19,63 мг, 0,185 ммоль), X-Phos (5,75 мг, 0,012 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (1,386 мг, 6,17 мкмоль) в толуоле (0,5 мл) и MeOH (0,050 мл, 1,235 ммоль) продували азотом и нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали, поглощали этилацетатом и фильтровали через слой силикагеля.

Растворитель удаляли и затем неочищенный остаток растворяли в HOAc (1 мл). Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали конц. аммиаком и очищали с помощью основной препаративной HPLC (Waters Xbridge, 5 мкм, 30×100 мм, вода/ацетонитрил с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, от 15 до 30% ACN за 11,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (11,8 мг, 0,027 ммоль).

68: HRMS: рассч. 425,0671 $[M+H]^+$, найденное значение 425,0685; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,64-7,43 (m, 3H), 6,27-6,18 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,84 (dd, J=11,2, 1,5 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,2, 3,3 Гц, 1H), 4,10-3,96 (m, 3H), 3,96-3,82 (m, 5H), 1,93 (s, 3H).

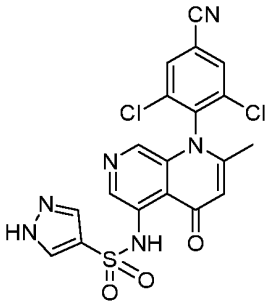
Пример 69. 1-(2,6-Дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-8-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



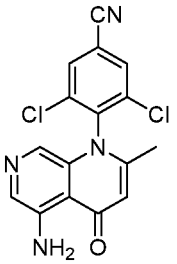
Пример 69 получали аналогично примеру 66, с применением промежуточного соединения 10 в качестве исходного вещества с получением белого порошка.

69: HRMS: рассч. 423,0878 $[M+H]^+$, найденное значение 423,0888; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=7,96 (s, 1H), 7,59-7,44 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,77 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=11,1, 3,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=55,4, 11,9 Гц, 4H), 1,97-1,79 (m, 5H), 0,95 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 70. N-(1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид



Стадия 1. 4-(5-Амино-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрил



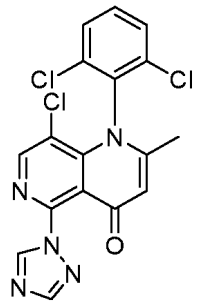
Нагревали смесь промежуточного соединения 12 (0,028 г, 0,080 ммоль), концентрированного водн. раствора аммиака (0,035 мл, 0,402 ммоль) в THF (0,5 мл) при 80°C в закрытой пробирке в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью основной препаративной HPLC (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,015 г, выход 54%) в виде белого порошка.

Стадия 2. N-(1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамид.

Перемешивали смесь 4-(5-амино-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрила (0,015 г, 0,043 ммоль) и 1H-пиразол-4-сульфонилхлорида (0,015 г, 0,087 ммоль) в пиридине (0,5 мл) при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством основной препаративной HPLC (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг) в виде грязно-белого порошка.

70: HRMS: рассч. 475,0147 $[M+H]^+$, найденное значение 475,0142; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=13,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,94 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,40 (s, 1H),2, 05 (s, 3H).

Пример 71. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

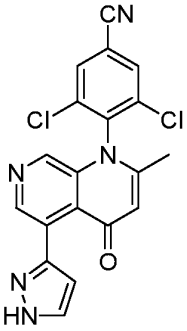


Нагревали смесь промежуточного соединения 1 (20 мг, 0,053 ммоль) и 1,2,4-триазол-1-ида натрия (7,30 мг, 0,080 ммоль) в THF (1 мл) при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью основной препаративной HPLC (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H2O с 10 мМ NH4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (17 мг).

71: HRMS: рассч. 406,0029 $[M+H]^+$, найденное значение 406,0036; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Гц, 3H), 6,43 (s, 1H), 1,99 (s, 3H).

Указанные ниже соединения получали, как описано на схеме C.

Пример 72. 3,5-Дихлор-4-(2-метил-4-оксо-5-(1H-пиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил

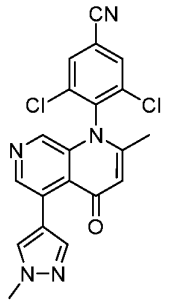


Перемешивали смесь 4-(5-бром-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрила (промежуточное соединение 13, 0,040 г, 0,098 ммоль), (1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (0,044 г, 0,391 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 г, 9,78 мкмоль) и Cs_2CO_3 (0,096 г, 0,293 ммоль) в диоксане (2 мл) в микроволновой печи при 140°C в течение 10 ч. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM, от 0 до 5%) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка X-bridge 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 5 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 15 до 40% ACN за 3,5 мин) с получением белого порошка, представляющего собой указанное в заголовке соединение (10 мг, выход 25%).

72: HRMS: рассч. 396,0419 $[M+H]^+$, найденное значение 396,0422; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=12,77 (bs, 1H), 8,60 (s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,25 (s, 1H), 7,65 (bs., 1H), 6,45 (d, J=2,02 Гц, 1 H), 6,40 (s, 1H), 2,01 (s, 3H).

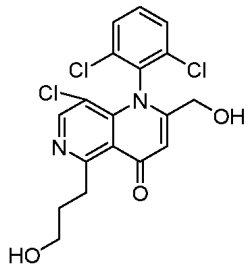
Следующее соединение получали с применением способов, аналогичных описанным для указанного выше соединения.

Пример 73. 3,5-Дихлор-4-(2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрил

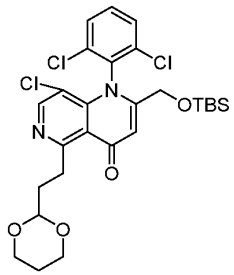


73: HRMS: рассч. 410,0575 $[M+H]^+$, найденное значение 410,0564, ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,59 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Пример 74. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

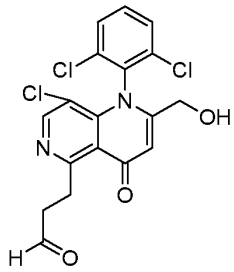


Стадия 1. 5-(2-(1,3-Диоксан-2-ил)этил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



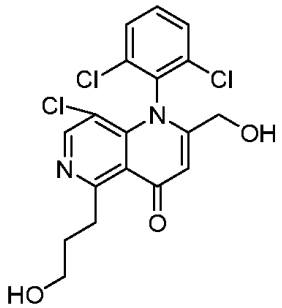
В раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение 7, 0,2 г, 0,397 ммоль) в THF (4 мл) добавляли (2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)бромид магния (0,5 М в THF, 1,03 мл, 0,516 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением другой партии (2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)бромида магния (0,5 М в THF, 1,0 мл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Затем добавляли воду с гашением реакционной смеси. Удаляли THF при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 40%) с получением указанного в заголовке соединения (0,083 г, выход 36%). ESI-MS масса/заряд: 585,2 $[M+H]^+$ (Rt=1,84 мин, способ LC 3).

Стадия 2. 3-(8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропаналь



Перемешивали смесь 5-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,044 г, 0,075 ммоль) и водн. HCl (1 н., 0,678 мл, 0,678 ммоль) в THF (1 мл) при 60°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ до прекращения образования пузырьков (CO_2). Данную реакционную смесь непосредственно применяли на следующей стадии. Результаты LC-MS показывают, что указанное в заголовке соединение является единственным продуктом на данной стадии. ESI-MS масса/заряд: 412,8 $[M+H]^+$ (Rt=1,12 мин, способ LC 3).

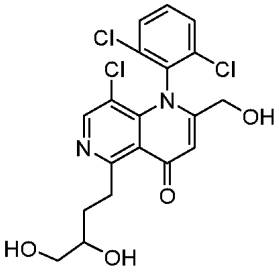
Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



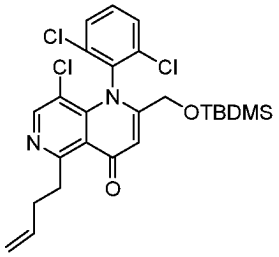
В реакционную смесь из стадии 2 добавляли EtOH (1 мл) и затем $NaBH_4$ (0,023 г, 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали. Удаляли THF при пониженном давлении и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 35 до 60% ACN за 4,5 мин) с получением белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (0,025 г, общий выход 77% за стадии 2 и 3).

74: HRMS: рассч. 413,0227 $[M+H]^+$, найденное значение 413,0213; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,53 (s, 1H), 7,79-7,66 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 1,83 (dq, J=9,7, 6,7 Гц, 2H).

Пример 75. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

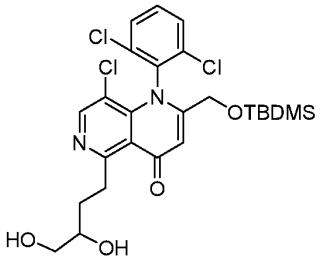


Стадия 1. 5-(Бут-3-ен-1-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,3 г, 0,595 ммоль) в THF (6 мл) добавляли бут-3-ен-1-илбромид магния (0,5 М в THF, 1,78 мл, 0,892 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью нескольких капель воды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,151 г, выход 48%). ESI-MS масса/заряд: 525,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,99 мин, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,38 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 6,68 (t, J=1,1 Гц, 1H), 6,04-5,87 (m, 1H), 5,14-4,87 (m, 2H), 4,00 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,54 (dd, J=8,5, 7,0 Гц, 2H), 2,54-2,40 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Стадия 2. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Добавляли тетраоксид осмия (2,5 вес.% раствор в трет-бутаноле, 0,133 мл, 10,59 ммоль) в раствор 5-(бут-3-ен-1-ил)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,111 г, 0,212 ммоль) и N-метилморфолин-N-оксида (0,027 г, 0,233 ммоль) в смеси трет-бутанол/вода (2 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Продукт разделяли между EtOAc и солевым раствором и объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,077 г, выход 65%). ESI-MS масса/заряд: 558,9 $[M+H]^+$ (Rt=1,55 мин, способ LC 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,40 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 6,74 (t, J=1,1 Гц, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,68-3,43 (m, 5H), 1,97-1,75 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

К 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-ону (0,077 г, 0,138 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в THF (0,207 мл, 0,207 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученное гасили водой и разбавляли в EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,031 г, выход 46%).

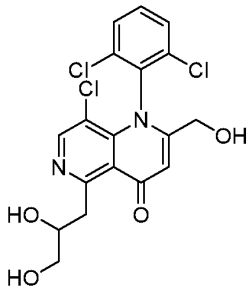
75: ESI-MS масса/заряд: 443,2 $[M+H]^+$ (Rt=0,75, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,47 (s, 1H), 7,55 (d, J=1,9 Гц, 3H), 6,87 (t, J=1,1 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,78-3,45 (m, 5H), 2,08-1,84 (m, 2H).

Хиральное разделение вышеуказанного рацемата

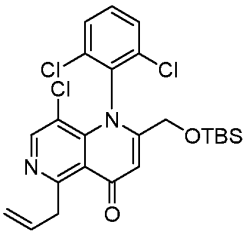
Примеры 76 и 77. Один из примеров 76 и 77 представляет собой (R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он, и другой представляет собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Растворяли 218 мг 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (пример 75) в 20 мл метанола и подвергали нескольким операциям введения, 1,6 мл каждая, для осуществления хиральной препаративной SFC (колонка ChiralPak AD, 250×330 мм ID, 5 мкм, расход 50 мл/мин, при 38°C) с применением 40% этанола в диоксиде углерода с 0,1% водн. раствором аммиака в качестве подвижной фазы. После хирального разделения фракции высушивали путем ротационного выпаривания при температуре бани 40°C с получением примера 76, соответствующего первому пику элюирования (82 мг, ее 100%), и примера 77, соответствующего второму пику элюирования (40 мг, ее 98,8%), в виде белых твердых веществ. Значения времени удерживания получали на колонке ChiralPak IA, колонка 4,6×100 мм, 5 мкм. Применяли градиент от 5 до 55% MeOH/2-пропанола, 1:1, в диоксиде углерода с 10 мМ NH_4OH в качестве подвижной фазы в течение 5,5 мин, затем удерживали в течение 0,1 мин (5,0 мл/мин, как расход растворителя) при температуре печи 38°C. (пример 76: Rt=3,63 мин; пример 77: Rt=4,24 мин).

Пример 78. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

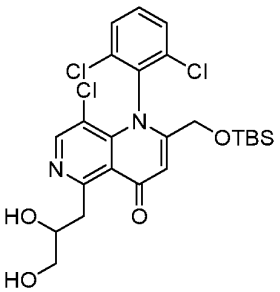


Стадия 1. 5-Аллил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В раствор промежуточного соединения 7 (0,65 г, 1,289 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли аллил-три-н-бутилолово (0,799 мл, 2,58 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)*CH_2Cl_2$ (0,105 г, 0,129 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор продували азотом и нагревали при 80°C в течение 1 ч. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (введение твердого вещества, от 0 до 30% этилацетата в гептане) получали 5-аллил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (0,6 г 1,18 ммоль) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд: 511,0 $[M+H]^+$.

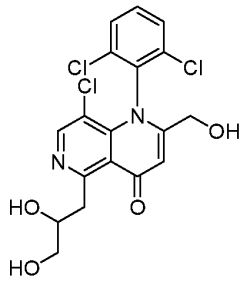
Стадия 2. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Обрабатывали раствор 5-аллил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,6 г, 1,177 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (1,6 мл) тетраоксидом осмия (2,991 г, 0,235 ммоль) и NMO (0,414 г, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор метабисульфита натрия и смесь пе-

ремешивали в течение еще 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 100% этилацетата в гептане) получали 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (0,5 г, 0,92 ммоль) в виде белого пенообразного твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 544,8 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В раствор вышеуказанного соединения (0,5 г, 0,919 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли воду (5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовали с помощью конц. NH_3 и очищали с помощью основной препаративной RP-HPLC (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 0,66 ммоль) в виде белого порошка.

78: HRMS: рассч. 429,0176 $[M+H]^+$, найденное значение 429,0169, ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,45 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,66 (qd, J=15,8, 14,3, 6,0 Гц, 5H), 2,91 (s, 1H).

Хиральное разделение вышеуказанного рацемата

Примеры 79 и 80. Один из примеров 79 и 80 представляет собой (R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он, и другой представляет собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

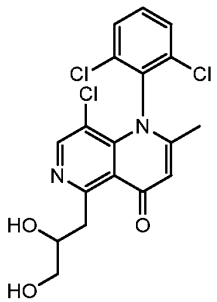
Рацемат 78 подвергали нескольким операциям введения, 1,6 мл каждая, для осуществления хиральной препаративной SFC (колонка Cellulose-2, 250×330 мм внутр. диам. 5 мкм, расход 50 мл/мин, при 38°C) с применением 40% этанола в диоксиде углерода с 0,1% водн. раствора аммиака в качестве подвижной фазы. После хирального разделения фракции высушивали посредством ротационного выпаривания при температуре бани 40°C с получением примера 79, соответствующего первому пику элюирования (ee >98%), и примера 80, соответствующего второму пику элюирования (ee >98%), в виде белых твердых веществ. Значения времени удерживания получали на колонке Cellulose-2, колонка 4,6×150 мм, 5 мкм. Применяли подвижную фазу из 40% MeOH (с 0,05% DEA) в диоксиде углерода (расход растворителя 2,4 мл/мин) при температуре печи 35°C (пример 79: Rt=6,93 мин; пример 80: Rt=7,68 мин).

79: HRMS: рассч. 429,0176 $[M+H]^+$, найденное значение 429,0171; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,46 (s, 1H), 7,49 (d, J=4,8 Гц, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,84-3,56 (m, 6H).

80: HRMS: рассч. 429,0176 $[M+H]^+$, найденное значение 429,0169; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,45 (s, 1H), 7,49 (d, J=4,6 Гц, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,66 (qd, J=15,8, 14,3, 6,0 Гц, 5H), 2,91 (s, 1H).

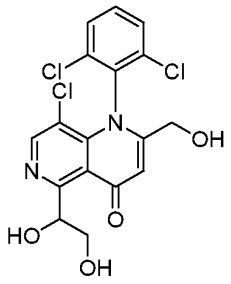
Следующее соединение получали с применением способов, аналогичных описанным для вышеуказанного соединения, из промежуточного соединения 1.

Пример 81. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

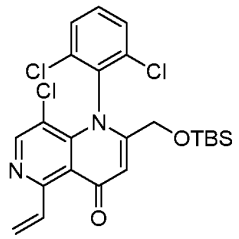


81: HRMS: рассч. 413,0227 $[M+H]^+$, найденное значение 413,0230; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,45 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 4,98-4,81 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,82-3,53 (m, 4H), 2,96 (s, 1H), 1,98 (s, 3H).

Пример 82. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В раствор промежуточного соединения 7 (0,47 г, 0,932 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (1 мл) добавляли комплекс ангидрида винилбороновой кислоты и пиридина (0,317 г, 1,864 ммоль), Na_2CO_3 (0,198 г, 1,864 ммоль) и аддукт $PdCl_2$ (dppf)*CH_2Cl_2 (0,076 г, 0,093 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80°C в герметичной пробирке в течение 1 ч. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (введение твердого вещества, от 0 до 40% этилацетата в гептане) получали 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (0,4 г, 0,81 ммоль) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS масса/заряд: 497,0,0 $[M+H]^+$).

Стадии 2 и 3 осуществляли таким же образом, как описано для предыдущего примера, с получением 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она в виде белого твердого вещества.

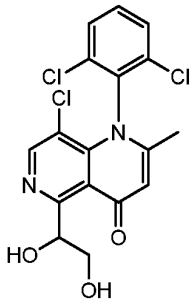
82: HRMS: рассч. 415,0019 $[M+H]^+$, найденное значение 415,0016; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,50 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 (d, J=4,3 Гц, 1H), 5,30 (d, J=6, 0 Гц, 1H), 4,17-3,82 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,97 (s, 1H).

Хиральное разделение рацемата

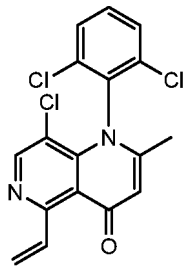
Примеры 83 и 84. Один из примеров 83 и 84 представляет собой (R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он, и другой представляет собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Рацемат 82 растворяли в метаноле и подвергали нескольким операциям введения, 1,6 мл каждая, для осуществления хиральной препаративной SFC (колонка Cellulose-2, 250×330 мм внутр. диам. 5 мкм, расход 50 мл/мин, при 38°C) с применением 40% этанола в диоксиде углерода с 0,1% водн. аммиака в качестве подвижной фазы. После хирального разделения фракции высушивали посредством ротационного выпаривания при температуре бани 40°C с получением примера 83, соответствующего первому пику элюирования (ee >98%), и примера 84, соответствующего второму пику элюирования (ee >98%), в виде белых твердых веществ. Значения времени удерживания получали на колонке ChiralPak AY, колонка 4,6×150 мм, 3 мкм. Применяли подвижную фазу из 50% 2-пропанола (с 0,05% DEA) в диоксиде углерода (расход растворителя 2 мл/мин) при температуре печи 35°C (пример 83: Rt=3,13 мин; пример 84: Rt=4,32 мин).

Пример 85. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Стадия 1. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



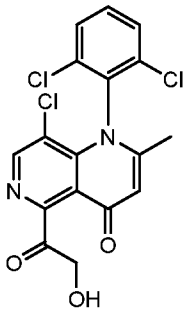
В раствор промежуточного соединения 1 (1 г, 2,67 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли комплекс ангидрида винилбороновой кислоты и пиридина (0,772 г, 3,21 ммоль), 2,0 М водн. раствор K_3PO_4 (2,67 мл, 5,35 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и помещали в атмосферу азота, после чего добавляли аддукт $PdCl_2$ (dppf) -CH_2Cl_2 (0,218 г, 0,267 ммоль). Смесь снова продували азотом, нагревали с обратным холодильником при 80°C на масляной бане в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к.т., растворитель удаляли. Остаток поглощали с помощью EtOAC. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, с элюированием EtOAC/гептаном, от 0 до 50%, с получением 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,85 г, 8,32 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

Раствор продукта из стадии 1 (0,8 г, 2,188 ммоль) в ацетоне (10 мл) и воде (2 мл) обрабатывали с помощью NMO (0,769 г, 6,56 ммоль) и тетраоксида осмия (0,278 г, 0,044 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч с получением двух продуктов. По истечении данного времени добавляли насыщенный раствор $Na_2S_2O_3$ и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, с элюированием EtOAC/гептаном, от 0 до 100%, с получением двух продуктов, представляющих собой указанное в заголовке соединение (0,6 г, 1,43 ммоль) и 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиацетил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (0,05 г, 0,13 ммоль).

85: HRMS: рассч. 399,0070 $[M+H]^+$, найденное значение 399,0089; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,50 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 6,60-6,40 (s, 1H), 5,82 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,14-3,92 (m, 2H), 2,01-1,91 (s, 3H).

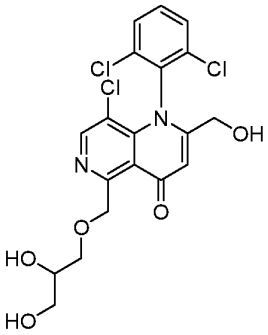
Пример 86. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиацетил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



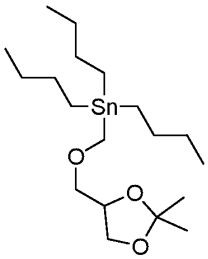
Данное соединение получали в качестве побочного продукта во время синтеза примера 85, описанного выше.

86: HRMS: рассч. 396,9915 $[M+H]^+$, найденное значение 396,9914; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,58 (s, 1H), 7,53 (s, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

Пример 87. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропокси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Получение станнана, необходимого на стадии 1: трибутил-(((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)метил)станнан



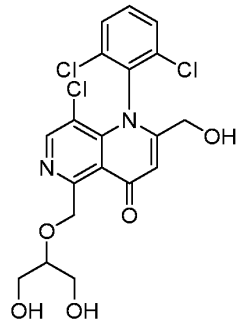
В раствор (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (0,207 г, 1,566 ммоль) в THF (2 мл) и DMSO (2 мл) добавляли NaH (0,046 г, 1,149 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли трибутил(йодметил)станнан (0,45 г, 1,044 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, поглощали смесью гептан/EtOAC (7:1).

Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток (бесцветное масло) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Сочетание по Стилле между вышеуказанным станнаном и промежуточным соединением 7 и последующие стадии удаления защитной группы проводили аналогичным образом как для примера 78 с получением указанного в заголовке соединения.

87: HRMS: рассч. 459,0281 $[M+H]^+$, найденное значение 459,0277; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,48 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,37-5,18 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,04 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,77 (ddd, J=38,5, 9,8, 4,8 Гц, 4H), 3,54 (s, 1H).

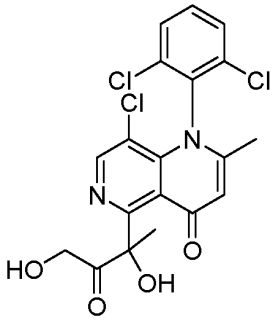
Пример 88. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



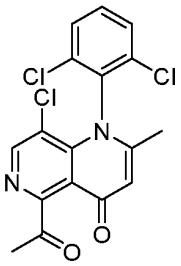
Данное соединение получали аналогично вышеуказанному примеру с применением 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ола в получении необходимого станнана.

88: HRMS: рассч. 459,0281 $M+H]^+$, найденное значение 459,0280; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,47 (s, 1H), 7,48 (d, J=1,3 Гц, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,81-3,57 (m, 5H).

Пример 89. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,4-дигидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

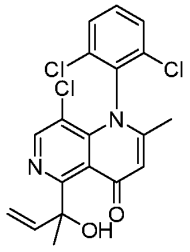


Стадия 1. 5-Ацетил-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



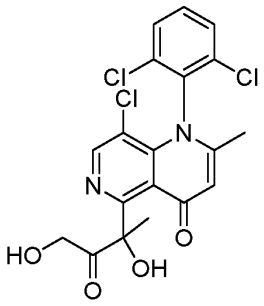
Смесь промежуточного соединения 1 (0,5 г, 1,337 ммоль), трибутил-(1-этоксивинил)олова (0,628 г, 1,738 ммоль) и аддукта $PdCl_2$ (dppf)·CH_2Cl_2 (0,109 г, 0,134 ммоль) в толуоле (2 мл) продували азотом и нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток поглощали с помощью EtOAc и фильтровали через слой силикагеля. Растворитель удаляли и затем растворяли неочищенное промежуточное соединение, представляющее собой этоксивинил (500 мг), в растворе тетрагидрофурана (50 мл) и 1 н. кислоте HCl (20 мл). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 2 ч тетрагидрофуран удаляли in vacuo и собирали белое твердое вещество (необходимый продукт, представляющий собой кетон, 0,3 г) путем фильтрации. Оставшуюся водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. В результате очистки с помощью колоночной хроматографии (от 0 до 100% этилацетата в гептане) получали дополнительное количество продукта, представляющего собой кетон (желтое твердое вещество, 0,08 г). HRMS: рассч. 380,0064 $[M+H]^+$, найденное значение 380,9960; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,53 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,7 Гц, 3H), 6,46 (d, J=0,7 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H).

Стадия 2. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксибут-3-ен-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В ледяной раствор промежуточного соединения, представляющего собой кетон, из стадии 1 (0,2 г, 0,524 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям 1M винилбромид магния (0,681 мл, 0,681 ммоль) в THF (3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч, затем гасили насыщ. раствором NH_4Cl при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAC. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, с элюированием EtOAC/гептаном, от 0 до 100%, с получением необходимого продукта (0,048 г, 0,11 ммоль) в виде желтого твердого вещества, ESI-MS масса/заряд: 411,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,4-дигидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

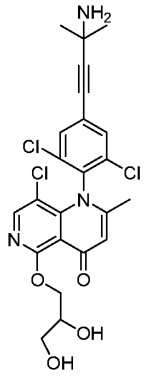


В раствор продукта со стадии 2 (50 мг, 0,122 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,2 мл) добавляли тетраоксид осмия (7,66 мкл, 0,024 ммоль) и NMO (42,9 мг, 0,366 ммоль) при к.т. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и поглощали с помощью EtOAC. Органическую фазу промывали водой, солевым раствором, высушивали (над $MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный остаток очищали с помощью основной препаративной HPLC (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,4-дигидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (4,6 мг, 9,37 мкмоль).

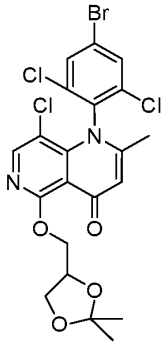
89: HRMS: рассч. 441,0175 $[M+H]^+$, найденное значение 441,0191; ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d3) δ ppm=8,08 (s, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,76 (dd, J=10,7, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (dd, J=10,7, 4,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Примеры ниже получали, как описано на схеме D.

Пример 90. 1-(4-(3-Амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

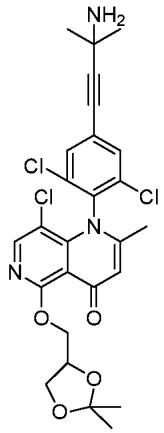


Стадия 1. 1-(4-Бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



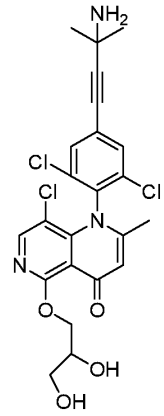
Перемешивали смесь 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточного соединения 4, 0,2 г, 0,442 ммоль), (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (0,875 г, 6,62 ммоль), K_2CO_3 (0,366 г, 2,65 ммоль) и DMAP (11 мг, 0,088 ммоль) в ацетонитриле (24 мл) при 75°C в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 20 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,212 г, 88%). ESI-MS масса/заряд: 548,9 $[M+H]^+$ (Rt=1,50 мин, способ LC 3).

Стадия 2. 1-(4-(3-Амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



В смесь 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (46 мг, 0,084 ммоль), 2-метилбут-3-ин-2-амина (21 мг, 0,252 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,017 ммоль) и CuI (6,4 мг, 0,034 ммоль) в DMF (предварительно подвергнутую продуванию с помощью N_2 в течение 30 мин) добавляли TEA (42 мг, 0,419 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в защитной атмосфере N_2 в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM, от 1 до 5%) с получением указанного в заголовке соединения. ESI-MS масса/заряд: 552,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,37 мин, LC-способ 3).

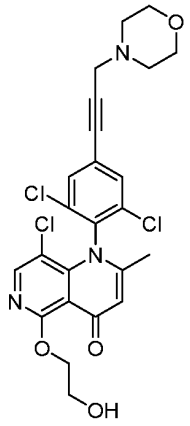
Стадия 3. 1-(4-(3-Амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Перемешивали смесь 1-(4-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (46 мг, 0,084 ммоль) и водн. раствора HCl (1 н., 1,0 мл, 1,0 ммоль) в THF (2 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили водн. раствором NaOH (1 н., 1 мл, 1,0 ммоль). Затем удаляли THF при пониженном давлении и остаток очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка Waters X-bridge, 30×50 мм, 5 мкм, ACN/H_2O с 10 мМ NH_4OH, 75 мл/мин, введение 1,5 мл, градиент: от 25 до 50% ACN за 4,5 мин) с получением белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение (26 мг, выход 58%).

90: HRMS: рассч. 510,0749 $[M+H]^+$, найденное значение 510,0752; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 6,47 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,87 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,76 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,86 (q, J=5,3 Гц, 1H), 3,64-3,49 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,40 (s, 6H)

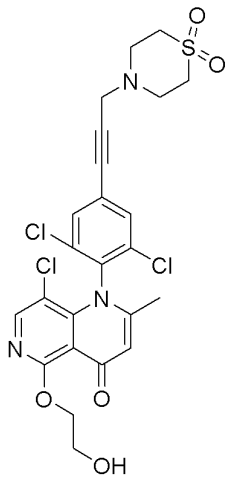
Пример 91. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Данное соединение получали аналогично вышеуказанному примеру, с применением этан-1,2-диола без защитной группы на стадии 1 и пропуская необязательную стадию удаления защитной группы.

91: HRMS: рассч. 522,0754 $[M+H]^+$, найденное значение 522,0751; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 6,45 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,76 (t, J=5, 6 Гц, 1H), 4,41 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,75 (q, J=5,5 Гц, 2H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,95-1,82 (m, 3H).

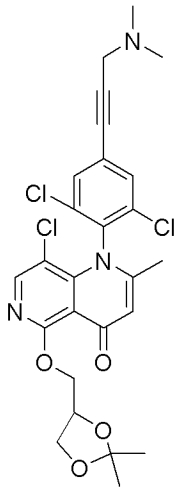
Пример 92. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Данное соединение получали аналогично вышеуказанному примеру, с применением этан-1,2-диола без защитной группы на стадии 1 и пропуская необязательную стадию удаления защитной группы.

92: HRMS: рассч. 570,0424 $[M+H]^+$, найденное значение 570,0422; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 6,45 (d, J=0,7 Гц, 1H), 4,76 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,41 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,76 (d, J=10,0 Гц, 4H), 3,23-3,13 (m, 4H), 3,05 (dd, J=6,6, 3,5 Гц, 4H), 1,90 (s, 3H).

Пример 93. 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



Данное соединение получали аналогично вышеуказанному примеру, с применением N,N-

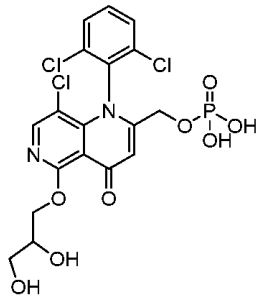
диметилпроп-2-ин-1-амина на стадии 2 и пропуская необязательную стадию 3 удаления защитной группы.

93: HRMS: рассч. 550,1067 $[M+H]^+$, найденное значение 550,1076; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 6,50-6,39 (m, 1H), 4,51-4,32 (m, 3H), 4,10 (td, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Получение фосфатных пролекарств

Примеры со свободной гидроксигруппой можно превращать в фосфатные пролекарства, как показано посредством примера 3.

Пролекарство на основе примера 3. (8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метилдигидрофосфат



Стадия 1. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

Нагревали смесь 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5,8-дихлор-1-(2,6-дихлорфенил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (3,5 г, 6,94 ммоль), (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола (4,59 г, 34,7 ммоль), K_2CO_3 (2,88 г, 20,82 ммоль) и DMAP (0,848 г, 6,94 ммоль) в ACN (40 мл) при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали с помощью ACN. Фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,99 г, выход 72%). ESI-MS масса/заряд: 601,1 $[M+H]^+$ (Rt=1,62 мин, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,03 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 6,67 (t, J=1,1 Гц, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,22-3,92 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Стадия 2. 8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он.

В раствор 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (2,9 г, 4,83 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в THF (7,25 мл, 7,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученное гасили водой и разбавляли в EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 10 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,74 г, выход 74%). ESI-MS масса/заряд: 487 $[M+H]^+$ (Rt=1,06 мин, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,14 (s, 1H), 7,54 (d, J=1,9 Гц, 3H), 6,99 (s, 1H), 4,66-4,46 (m, 3H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,15-3,96 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Стадия 3. Дибензил-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метил)фосфат.

Добавляли основание Хюнига (0,027 мл, 0,154 ммоль) и тетрабензилпирофосфат (0,078 г, 0,144 ммоль) в раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,05 г, 0,103 ммоль) в DCM (0,5 мл) при к.т. с последующим добавлением $MgCl_2$ (9,80 мг, 0,103 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой смеси диоксид кремния/$MgSO_4$, 20:1, и промывали с помощью EtOAc/простого эфира. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,061 г, выход 79%). ESI-MS масса/заряд: 747,0 $[M+H]^+$ (Rt=1,43 мин, LC-способ 1), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DCM-d2) δ ppm=8,10 (s, 1H),7,52-7,28 (m, 13H),6,61-6,48 (m, 1H),5,03 (d, J=8,6 Гц, 4H),4,66-4,48 (m, 3H),4,37 (dd, J=6,7, 0,8 Гц, 2H),4,22 (dd, J=8,5, 6,1 Гц, 1H),4,06 (dd, J=8,4, 6,2 Гц, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

Стадии 4 и 5. (8-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метилдигидрофосфат.

В раствор дибензил-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метил)фосфата (40 мг, 0,054 ммоль) и 1,4-циклогексадиена (0,228 г, 2,84 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на активированным угле (количественно) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4 ч. За-

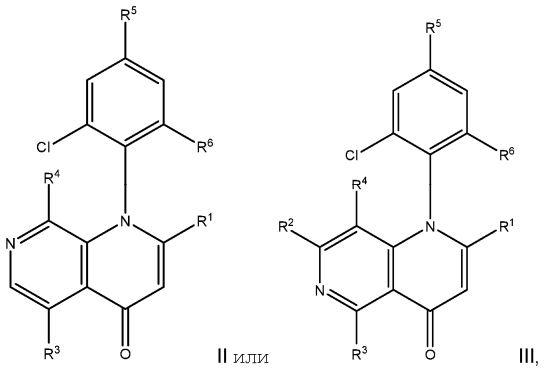
тем полученное фильтровали через фильтр (нейлон, 0,45 мкм) и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. К твердому веществу добавляли диэтиловый эфир, смесь перемешивали и органический слой декантировали. Остаток высушивали под вакуумом с получением смеси двух продуктов. Данную смесь растворяли в 0,5 мл MeOH и добавляли TFA (0,044 мл, 0,566 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из ACN и воды с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,026 г, выход 87%). Указанное в заголовке соединение также содержало некоторое количество 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-4-оксо-2-((фосфоноокси)метил)-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидроксипропил-2,2,2-трифторацетата, что наблюдали с помощью LC-Mass в кислотных условиях.

Стадия 6. Соль, представляющая собой (8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метилдигидрофосфат мононатрия.

Смесь (0,026 г) из предыдущей стадии растворяли в MeOH (1 мл). В колбу добавляли раствор $NaHCO_3$ (0,015 г, 0,183 ммоль) в H_2O (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из ACN и воды с получением указанного в заголовке соединения (0,026 г, выход 99%). ESI-MS масса/заряд: 524,9 $[M+H]^+$ (Rt=0,66 мин, способ LC 2), ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ ppm=8,16 (s, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,14 (t, J=1,2 Гц, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 4,35 (dd, J=4,4, 1,2 Гц, 2H), 4,06 (p, J=5,2 Гц, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы II или III



II или III,

где R^1 представляет собой C_{1-4}алкил, -CN, C_{1-4}алкоксиC_{1-4}алкил, галоген-C_{1-4}алкил, -CH=N-OH, гидрокси-C_{1-4}алкил, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ или C_{3-5}циклоалкил;

R^3 представляет собой $-OR^a$; $-NHR^b$; $-C(O)NH_2$; -C(O)[гидроксиС$_{1-4}$алкил]; 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH и гидроксиС$_{1-4}$алкила; и 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; или R^3 представляет собой C_{1-4}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)[гидроксиС$_{1-4}$алкил] и $-OR^c$;

R^a представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$, $-NHS(O)_2C_{1-4}$алкила и 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, который дополнительно необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и гидроксиС$_{1-4}$алкила; или

R^a представляет собой $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6 и m равняется 1-6;

R^b представляет собой -C_{1-6}алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из $-OR^c$,-C(O)NH-(гидроксиС$_{1-4}$алкил), 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, 4-7-членного моноциклического гетероциклила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, $-SO_2C_{1-4}$алкила и $-NHS(O)_2C_{1-4}$алкила; или

R^b представляет собой $-S(O)_2$-5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S; или

R^b представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, необязательно замещенный одной или несколькими гидроксигруппами; или

R^b представляет собой H, $-OR^c$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, необязатель-

но замещенный одним или несколькими C_{1-4}алкилами; где n равняется 2-6 и m равняется 1-6;

R^c представляет собой H или гидроксиC_{1-4}алкил;

R^2 представляет собой H, C_{1-4}алкокси, галоген, C_{1-4}алкил или -NH-C_{1-4}алкил;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4}алкил, C_{3-5}циклоалкил;

R^5 представляет собой H, галоген или CN; или

R^5 представляет собой C_{2-6}алкинил, необязательно замещенный NR^gR^h, где R^g и R^h независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил; или

R^g и R^h образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из O, S и N, при этом гетероатом может находиться в его окисленной форме; и при этом указанный моноциклический гетероциклил необязательно замещен C_{1-4}алкилом; и

R^6 представляет собой галоген или CN;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой CH_3, циклопропил, -CH_2OH или CH=NH-OH; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, где R^2 представляет собой H или -NH-CH_3; или его фармацевтически приемлемая соль.

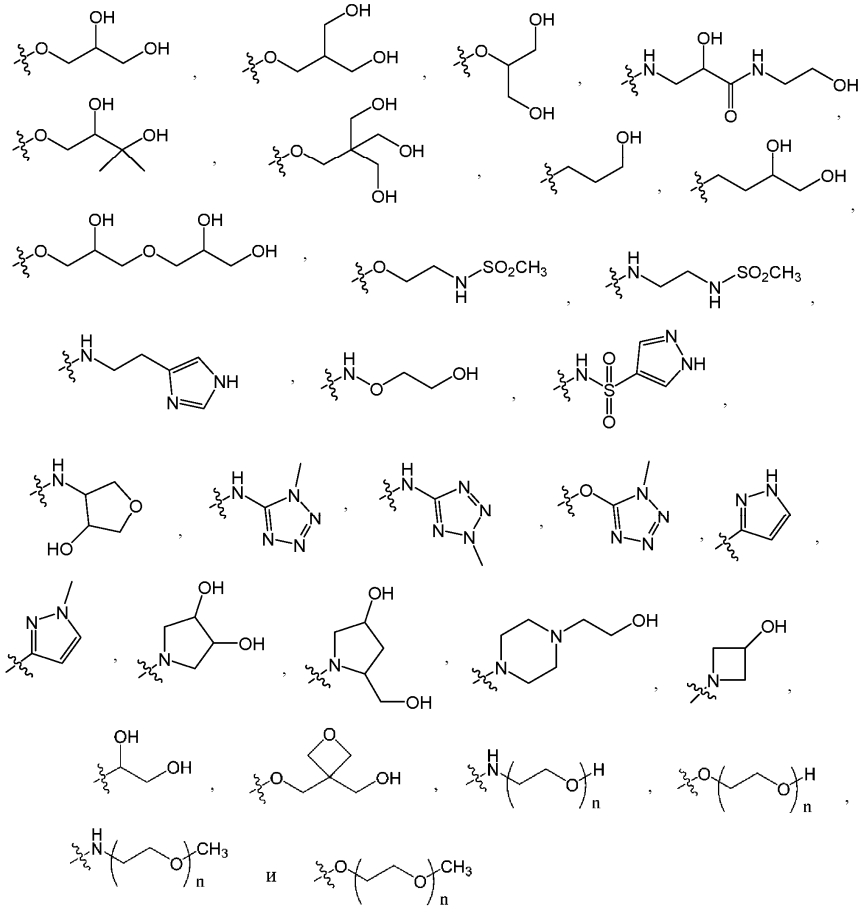
4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^4 представляет собой H или галоген; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^5 представляет собой H, F, CN или C_{2-4}алкинил, замещенный тиоморфолином; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^6 представляет собой Cl или CN; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 представляет собой гидроксиC_{1-4}алкил, гидроксиC_{1-6}алкокси, -O-$(CH_2CH_2$-O$)_n$H, -O-$(CH_2CH_2$-O$)_m$$CH_3$, -NH-$(CH_2CH_2O)_n$H, -NH-$(CH_2CH_2$-O$)_t$$CH_3$, азетидин, замещенный гидроксилом, пирролидин, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидроксила и гидроксиC_{1-4}алкила или пиперазин, замещенный гидроксиC_{1-4}алкилом; или его фармацевтически приемлемая соль.

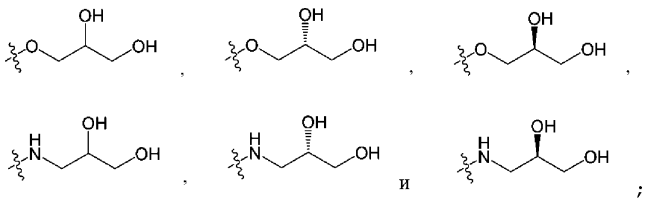
8. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 выбран из следующих групп:



где n равен 2-6;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп.1-6, где R^3 выбран из



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой CH_3 или CH_2OH, R^2 представляет собой H, R^3 представляет собой $-OR^a$ или $-NHR^b$, R^4 представляет собой Cl, R^5 представляет собой H или F и R^6 представляет собой Cl; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метансульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((14-гидрокси-3,6,9,12-тетраоксатетрадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

5-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанонадекан-19-илокси)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)амино)-2-гидрокси-N-(2-гидроксиэтил)пропанамида;

3,5-дихлор-4-(5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-2-гидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

N-(2-((1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)амино)этил)метансульфонамида;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-5-фторбензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-((17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил)окси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(2,3,4-тригидроксибутокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропокси)-2-метил-1,6-

нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2R,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((3R,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

5-((2-(1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)метансульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)этил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-(((3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2-гидроксиэтокси)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(оксетан-3-илметокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-((2-(метилсульфонил)этил)амино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-циклопропил-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(метоксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3-хлор-2-(8-хлор-2-циклопропил-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

4-(5-((2-(1H-имидазол-4-ил)этил)амино)-2-метил-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорбензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидрокси-3-метилбутокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(дифторметил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-1,6-нафтиридин-4(1H)-

она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-карбонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2-хлор-6-этилфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-7-метокси-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-8-этил-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

N-(1-(2,6-дихлор-4-цианофенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,7-нафтиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-сульфонамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-метил-5-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

3,5-дихлор-4-(2-метил-4-оксо-5-(1H-пиразол-3-ил)-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

3,5-дихлор-4-(2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-оксо-1,7-нафтиридин-1(4H)-ил)бензонитрила;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-2-(гидроксиметил)-5-(3-гидроксипропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(1,2-дигидроксиэтил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2-гидроксиацетил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-((2,3-дигидроксипропокси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(((1,3-дигидроксипропан-2-ил)окси)метил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,4-дигидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

1-(4-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-(2-гидроксиэтокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она и

(8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2-ил)метилдигидрофосфата; или

его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(R)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

(S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-

она и

8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(3,4-дигидроксибутил)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение, представляющее собой (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Кристаллическая форма гидрата (S)-8-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-5-(2,3-дигидроксипропокси)-2-(гидроксиметил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей один или несколько пиков, выбранных из 7,0±0,2 °2θ, 14,1±0,2 °2θ, 18,5±0,2 °2θ, 24,7±0,2 °2θ, 26,0±0,2 °2θ и 26,9±0,2 °2θ, при измерении с применением излучения CuKα с длиной волны 1,5418 Å и при температуре, составляющей 22°C.

15. Способ лечения или предупреждения заболевания или нарушения, восприимчивого к ингибированию рецептора GIRK, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или формулы III по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли.

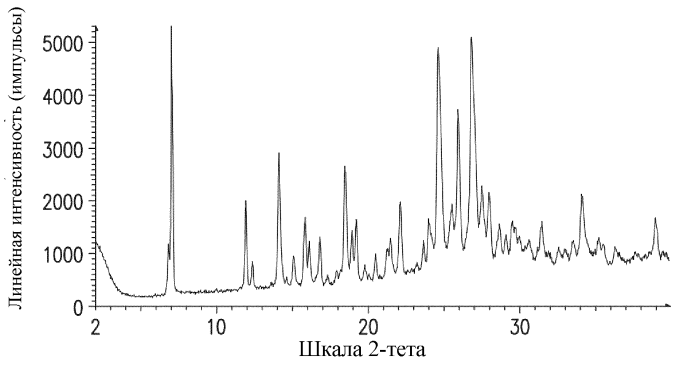
16. Способ по п.15, где заболевание или нарушение выбраны из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии и синдрома слабости синусового узла.

17. Способ по п.15, где заболевание или нарушение представляет собой фибрилляцию предсердий.

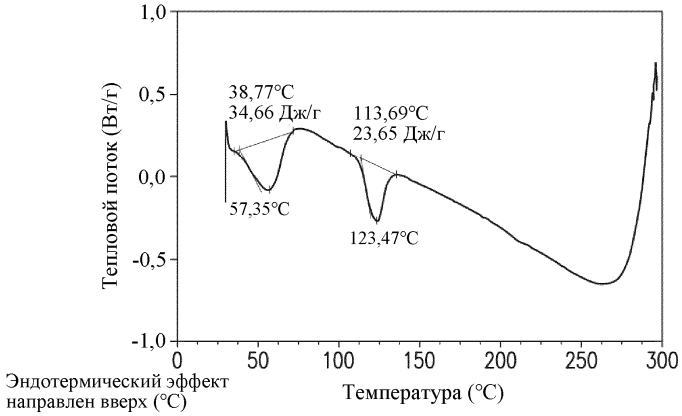
18. Применение соединения формулы II или формулы III по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, восприимчивого к ингибированию рецептора GIRK.

19. Применение соединения формулы II или формулы III по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, первичного гиперальдостеронизма, гипертонии или синдрома слабости синусового узла.

20. Применение соединения формулы II или формулы III по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения фибрилляции предсердий.

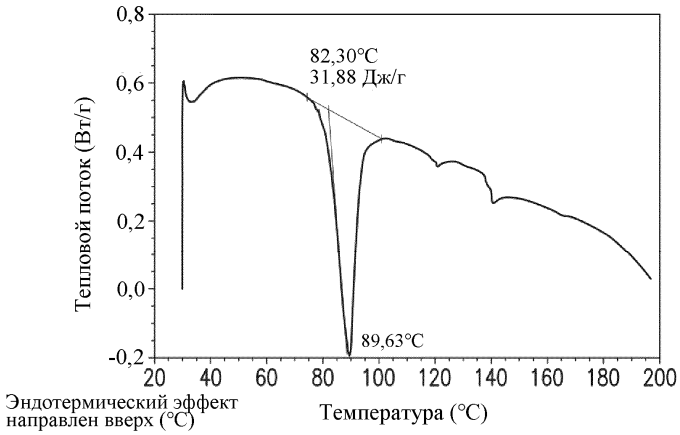


Фиг. 1



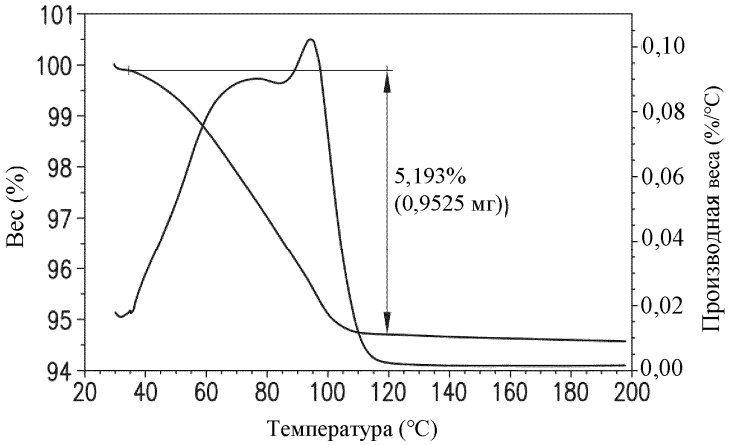
Начало температуры стеклования: $T_{начала}$ = 38,77°C, начало эндотермы плавления: $T_{начала}$ = 113,69°C

Фиг. 2



Начало эндотермы плавления: $T_{начала}$ = 82,30°C

Фиг. 3



Потеря веса от 35 до 120°C: 5%

Фиг. 4