

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190137** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.05.17

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.26

(54) **НАФТИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Т-КЛЕТОК**

(31) 62/690,444

(32) 2018.06.27

(33) US

(86) PCT/US2019/039131

(87) WO 2020/006016 2020.01.02

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

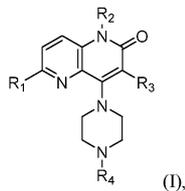
(72) Изобретатель:

**Чупак Луис С., Динг Мин, Джентлис
Роберт Г., Хуан Ячжун, Мартин
Скотт У., Макдоналд Ивар М.,
Мерсер Стивен Е., Олсон Ричард Е.,
Велапартти Упендер, Вичроски Майкл,
Чжэн Сяофань (US)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов
В.М., Лебедев В.В., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Христофоров А.А. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (I)



(I),

или соль указанных соединений, где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено в данном описании. Также предложены способы применения таких соединений для ингибирования активности диацилглицеринкиназы альфа (DGK α) или диацилглицеринкиназы дзета (DGK ζ), или обоих этих ферментов, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Данные соединения можно применять для лечения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

A1

202190137

202190137

A1

НАФТИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Т-КЛЕТОК

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/690444, поданной 27 июня 2018, содержание которой полностью включено в настоящую заявку.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Настоящее изобретение в целом относится к нафтиридиновым соединениям, которые активируют Т-клетки, стимулируют пролиферацию Т-клеток и/или обладают противораковой активностью. В данном изобретении предложены нафтиридиновые соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Дополнительно изобретение относится к
15 фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, которые могут быть использовано в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак и вирусные инфекции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Злокачественные новообразования человека несут с собой многочисленные генетические и эпигенетические изменения, приводящие к образованию опухолевых антигенов, потенциально распознаваемых иммунной системой (Sjoblom *et al.* (2006) *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, обладает мощным противораковым
25 потенциалом, характеризующимся широкими возможностями и потрясающей специфичностью ответа на разнообразные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и иммунную память. Удачное объединение всех этих атрибутов адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальным подходом среди всех методик лечения
30 рака. Однако несмотря на то, что в преclinical моделях и у пациентов наблюдается эндогенный иммунный ответ на злокачественную опухоль, данный ответ является неэффективным, и подтвержденные злокачественные опухоли рассматриваются как "свои" и пропускаются иммунной системой. Опухоли могут использовать несколько разных механизмов для активного подрыва
35 противоракового иммунитета, внося свой вклад в формирование состояния

толерантности иммунной системы. Данные механизмы включают нарушение сигнальной трансдукции Т-клеток (Mizoguchi *et al.*, (1992) *Science* 258:1795-98), подавление регуляторных клеток (Facciabene *et al.*, (2012) *Cancer Res.* 72:2162-71), и использование эндогенных "контрольных точек иммунного ответа",
5 обеспечивающих down-модуляцию интенсивности адаптивных иммунных ответов и защиту нормальных тканей от сопутствующих повреждений, опухолями, чтобы избежать иммунного повреждения (Topalian *et al.*, (2012) *Curr. Opin. Immunol.* 24:1-6; Mellman *et al.* (2011) *Nature* 480:480-489).

10 Диацилглицеринкиназы (DGK) представляют собой липидкиназы, которые катализируют превращение диацилглицерина в фосфатидную кислоту и тем самым терминируют функции Т-клеток, реализуемые через TCR-сигнальный путь. Соответственно, DGK служат внутриклеточными контрольными точками, и можно ожидать, что ингибирование DGK будет стимулировать Т-клеточные сигнальные пути и активацию Т-клеток. Подтверждающие данные включают
15 исследования с использованием моделей DGK α - или DGK ζ -нокаутных мышей, которые показывают гиперреактивный Т-клеточный фенотип и улучшенную противораковую иммунную активность (Riese M.J. *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y *et al.*, *Nature Immunology*, (2006) 12:1343; Olenchok B.A. *et al.*, (2006) 11: 1174-81). Кроме того, установлено, что опухоле-
20 инфильтрирующие лимфоциты, выделенные из пациентов с почечно-клеточной карциномой, сверхэкспрессируют DGK α , что приводит к ингибированию функции Т-клеток (Prinz, P.U. *et al.*, *J Immunology* (2012) 12:5990-6000). Соответственно, DGK α и DGK ζ считаются мишенями для иммунотерапии рака (Riese M.J. *et al.*, *Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 108; Chen, S.S. *et al.*, *Front Cell Dev Biol.* (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. *et al.*, *Immunology and Cell Biology* (2017) 95: 549-563; Noessner, E., *Front Cell Dev Biol.* (2017) 5: 16; Krishna, S., *et al.*, *Front Immunology* (2013) 4:178; Jing, W. *et al.*, *Cancer Research* (2017) 77: 5676-5686.

Остается необходимость в соединениях, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов одной из DGK α и DGK ζ или обеих. Кроме того, остается
30 необходимость в соединениях, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов одной из DGK α и DGK ζ или обеих и обладают избирательностью в отношении DGK α и DGK ζ в сравнении с действием на другие диацилглицеринкиназы, протеинкиназы и/или другие липидкиназы.

Соответственно, агент, который является безопасным и эффективно восстанавливает активацию Т-клеток, понижает пороговый уровень антигена, увеличивает противораковую функциональность и/или преодолевает подавляющее действие одной, или более, эндогенной контрольной точки иммунного ответа, такой как PD-1, LAG-3 и TGF β , был бы существенным дополнением для лечения пациентов с пролиферативными нарушениями, такими как рак, а также вирусные инфекции.

Заявителями найдены соединения, которые обладают активностью ингибиторов одной из DGK α и DGK ζ , или обеих. Кроме того, заявителями найдены соединения, которые обладают активностью ингибиторов одной из DGK α и DGK ζ или обеих и обладают избирательностью в отношении DGK α и DGK ζ в сравнении с действием на другие диацилглицеринкиназы, протеинкиназы и/или другие липидкиназы. Предложено, что данные соединения могут быть использованы в качестве фармацевтических препаратов, обладающих желательными величинами стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, что является важным для их коммерческого использования в качестве лекарств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены нафтиридиновые соединения Формулы (I), которые могут быть использованы в качестве ингибиторов DGK α , DGK ζ или одновременно DGK α и DGK ζ , включая соли и пролекарства указанных соединений.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью DGK α , DGK ζ , или одновременно DGK α и DGK ζ , включающий введение соединения Формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемой соли, нуждающемуся в этом млекопитающему.

В настоящем изобретении также предложены способы и промежуточные соединения для получения соединений Формулы (I), и/или солей указанных соединений.

В настоящем изобретении также предложено соединение Формулы (I), и/или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в терапии.

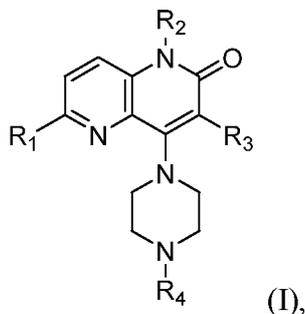
В настоящем изобретении также предложено применение соединений Формулы (I), и/или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений, для получения лекарства, предназначенного для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак и вирусные инфекции.

Соединения Формулы (I) и композиции, содержащие соединения Формулы (I), можно применять для лечения, предупреждения или излечения вирусных инфекций и различных пролиферативных нарушений, таких как рак. Фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, могут быть использованы для лечения, предупреждения или замедления прогрессирования заболеваний или расстройств, относящихся к различным терапевтическим областям, таких как вирусные инфекции и рак.

Развернутая форма указанных выше и других признаков настоящего изобретения приведена далее в описании изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение Формулы (I):



20

или соль указанного соединения, где

R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₃ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил) или -NR_aC(O)NR_a(C₁₋₄ алкил);

каждый R_a независимо представляет собой H или C₁₋₂ алкил;

R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₁₋₄ фторалкил, C₂₋₄ алкенил, -(CH₂)₁₋₃CH=CF₂, C₃₋₅ алкинил, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C₁₋₃

алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OR}_b$
или $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_2\text{R}_b$;

R_b представляет собой C_{3-6} циклоалкил или диоксанил, каждый из которых имеет от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -CN, -CH₃ и -OCH₃;

5 R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, -NO₂, -C(O)(C_{1-3} алкил), -C(O)O(C_{1-3} алкил) или -C(O)(C_{1-3} фторалкил);

R_4 представляет собой:

10 (a) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси и -OCH₂CH=CH₂; или

(b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃) или C_{3-6} циклоалкил, имеющий в качестве заместителя фторфенил;

15 R_x представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH;

20 R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C_{1-3} алкил), -NR_aC(O)(C_{1-3} алкил), -NR_aC(O)O(C_{1-4} алкил), -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)NR_aR_d и R_d;

25 каждый R_c независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил и

R_d представляет собой фенил, имеющий 0–1 заместитель, выбранный из Cl, -CH₃ и -OCH₃.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором

30 R_1 представляет собой H, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{1-2} алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-2} алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C_{1-4} алкил); R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-3} алкенил,



алкинил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}$

(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₁₋₂R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b или -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b; R_b представляет собой C₃₋₆ циклоалкил или диоксанил, каждый из которых имеет 0–1 заместитель, выбранный из F, -CN, -CH₃ и -OCH₃; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ алкил, C₁₋₂ фторалкил, -NO₂, -C(O)O(C₁₋₂ алкил) или -C(O)(C₁₋₂ фторалкил); R₄ представляет собой: (а) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCH₂CH=CH₂; или (b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃) или циклопропил, имеющий в качестве заместителя фторфенил; R_x представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил, C₁₋₂ аминоалкил, C₃₋₆ циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH; и R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NH S(O)₂CH₃, -NHC(O)(C₁₋₂ алкил), -NHC(O)O(C₁₋₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила; и R_a, R_c и R_d являются такими, как определено в первом аспекте изобретения.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ алкил, -CH=CH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NH₂ или -NHC(O)OC(CH₃)₃; R₂ представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH=CF₂, -CH₂C≡CH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂(циклопропил), -CH₂(метил изоксазолил), -CH₂(метилфенил), -CH₂(цианофенил), -CH₂(фторфенил), -CH₂(метоксифенил), -CH₂CH₂(диоксанил), -CH₂(фенил), -CH₂CH₂(фенил), -CH₂CH₂(метоксифенил), -CH₂CH₂CH₂O(фенил), -CH₂CH₂CH₂OCH₂(фенил) или фенил; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -NO₂, -C(O)OCH₂CH₃ или -C(O)CF₃; R₄ представляет собой: (а) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 1

до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -OH, -OCH₃ и -OCH₂CH=CH₂; или (b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃) или циклопропил, имеющий в качестве заместителя фторфенил; R_x представляет собой C₁₋₂ алкил, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂,
 5 циклопропил, циклобутил, циклогексил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH и -OCH₃; и R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, этил индолил, индолинил, нафталинил, гидроксинафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, метоксипиридинил, пиримидинил или фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей,
 10 независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CН₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении
 15 предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₃ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил) и R₂, R₃, R₄ и R_a являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения,
 20 в которых R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₂ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил). Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ алкил, -CH=CH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NH₂
 25 или -NHC(O)OC(CH₃)₃.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₃ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил); каждый R_a независимо представляет собой H или C₁₋₂ алкил и R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₂ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил).

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_2 представляет собой C_{1-5} алкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-4} алкенил, $-(CH_2)_{2-3}CH=CF_2$, C_{3-5} алкинил, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$ или $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$ и R_1 , R_3 , R_4 и R_b являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-3} алкенил, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, C_{3-4} алкинил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-2}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$ или $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2$ (циклопропил) или $-CH_2CH_2$ (диоксанил).

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_2 представляет собой C_{1-5} алкил, C_{1-4} цианоалкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-4} алкенил, $-(CH_2)_{2-3}CH=CF_2$, C_{3-5} алкинил, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{1-3}C(O)(C_{1-2}$ алкил) или $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$ алкил) и R_1 , R_3 и R_4 являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} цианоалкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-3} алкенил, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, C_{3-4} алкинил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$ или $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$ алкил). Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_2 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$ или $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_2 представляет собой $-(CH_2)_{1-3}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$ или $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$ и R_1 , R_3 , R_4 и R_b являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_2 представляет собой $-(CH_2)_{1-2}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$ или $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$ и R_b представляет собой C_{3-6} циклоалкил или диоксанил, каждый из которых имеет 0–1 заместитель, выбранный из F, -CN, -CH₃ и -OCH₃. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_2 представляет собой -CH₂(циклопропил) или -CH₂CH₂(диоксанил).

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, -NO₂, -C(O)O(C_{1-3} алкил), -C(O)(C_{1-2} алкил) или -C(O)(C_{1-3} фторалкил) и R_1 , R_2 и R_4 являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} алкил, C_{1-2} фторалкил, -NO₂, -C(O)O(C_{1-2} алкил) или -C(O)(C_{1-2} фторалкил). Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -NO₂, -C(O)OCH₂CH₃ или -C(O)CF₃.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_4 представляет собой 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси и -OCH₂CH=CH₂, и R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_4 представляет собой 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCH₂CH=CH₂. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_4 представляет собой 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -OH, -OCH₃ и -OCH₂CH=CH₂.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором

R_4 представляет собой $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$, $-CH_2CH(OH)R_x$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$ или C_{3-6} циклоалкил, имеющий в качестве заместителя фторфенил, и R_1 , R_2 , R_3 , R_x и R_y являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_x представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси, $-OCH_2CH=CH_2$ и $-OCH_2C\equiv CH$; R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (цианопиридинил), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-NR_aC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-NR_aC(O)O(C_{1-2}$ алкил), $-NR_aC(O)R_d$, $-NR_aC(O)NR_aR_d$ и R_d ; и R_a , R_c и R_d являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_x представляет собой C_{1-5} алкил, C_{1-2} гидроксиалкил, C_{1-2} аминоалкил, C_{3-6} циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкила, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$ и $-OCH_2C\equiv CH$, и R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (цианопиридинил), $-NR_cR_c$, $-NH S(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)$ (фенил), $-NHC(O)NH$ (фенил) и фенила.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R_4 представляет собой $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$ или $-CH_2CH(OH)R_x$; R_x представляет собой C_{1-2} алкил, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, циклопропил, циклобутил, циклогексил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH и $-OCH_3$; и R_y представляет собой 1,3-

бензодиазолил, индазолил, индолил, этил индолил, индолинил, нафталинил, гидроксинафталинил, оксоиндолинил, пиридилил, метоксипиридинил, пиримидинил или фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CН₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила; и R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено в первом аспекте изобретения.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₄ представляет собой -CHR_xR_y и R₁, R₂, R₃, R_x и R_y являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_x представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_x представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH, и R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NH S(O)₂CH₃, -NHC(O)(C₁₋₂ алкил), -NHC(O)O(C₁₋₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_x представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH и -OCH₃, и R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CН₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₄ представляет собой -CHR_xR_y; R_x представляет собой фенил, имеющий 0-1

заместитель, выбранный из F и -OH; R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)C

5 H₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) и фенила; и R₁, R₂ и R₃ являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -OH, -CH₃ и -OCH₃.

10 Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором R₄ представляет собой -CHR_xR_y или -CH₂CH(OH)R_x и R₁, R₂, R₃, R_x и R_y являются такими, как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения включает соединения, в которых R_x представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₂ аминоалкил, C₃₋₆ циклоалкил или фенил,

15 имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH; R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ фторалкила, C₁₋₃ алкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃ алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₂ алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₃ алкил), -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)NR_aR_d и R_d; и R_a, R_c и R_d являются такими, как

20 определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления изобретения также включает соединения, в которых R_x представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил, C₁₋₂ аминоалкил, C₃₋₆ циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -OH, C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH; и R_y представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NH S(O)₂CH₃, -NHC(O)(C₁₋₂ алкил), -NHC(O)O(C₁₋₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -NHC(O)NH(фенил) или фенил. Данный вариант осуществления изобретения дополнительно включает соединения, в которых R_x

30

представляет собой C_{1-2}
 алкил, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, циклопропил,
 циклобутил, циклогексил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей,
 независимо выбранных из F, Cl, -OH и $-OCH_3$; и R_y представляет собой фенил,
 5 имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl,
 Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C$
 $\equiv CH$, $-OCH_2$ (цианопиридинил), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)C$
 H_3 , $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (фенил), $-NHC(O)NH$ (фенил) и фенила.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении
 10 предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, в котором
 R_4 представляет собой $-CH_2R_y$ или $-C(CH_3)_2R_y$ и R_1 , R_2 , R_3 и R_y являются такими,
 как определено в первом аспекте изобретения. Данный вариант осуществления
 изобретения включает соединения, в которых R_y представляет собой 1,3-
 бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил,
 15 пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3
 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2}
 фторалкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2}
 фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (цианопиридинил), $-NR_cR_c$, $-NH$
 $S(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{1-4}$
 20 алкил), $-NHC(O)$ (фенил), $-NHC(O)NH$ (фенил) и фенила, и R_c является таким, как
 определено в первом аспекте изобретения. Также включены соединения, в
 которых R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, этил
 индолил, индолинил, нафталинил, гидроксинафталинил, оксоиндолинил,
 пиридинил, метоксипиридинил, пиримидинил или фенил, имеющий от 0 до 3
 25 заместителей, независимо выбранных из F, Cl,
 Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C$
 $\equiv CH$, $-OCH_2$ (цианопиридинил), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)C$
 H_3 , $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (фенил), $-NHC(O)NH$ (фенил) и фенила.

Согласно одному из вариантов осуществления, в настоящем изобретении
 30 предложено соединение Формулы (I), или соль указанного соединения, которое
 представляет собой: этил 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-
 1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (1); 6-бром-4-(4-(2-
 гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
 карбонитрил (2); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-

- 1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (3); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5-7); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (8-10); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (11); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (12-14); 6-бром-4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (15-17); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (18-20); 6-бром-4-[4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (21); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (22-24); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (25-27); 6-бром-4-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (28-30); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (31); 8-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (32-34); 6-бром-4-{4-[циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (35); 8-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (36); 8-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (37); 1-метил-4-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (38); 6-хлор-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (39); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-

- нафтиридин-2-карбонитрил (40); 8-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-
 нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (41); 8-(4-((2-
 гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (42); 8-(4-(1-(4-
 5 фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (43-45); 8-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-
 ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-
 карбонитрил (46); 8-(4-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-
 нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (47); 8-(4-(2-гидрокси-
 10 2-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (48); 8-(4-(циклопропил(4-
 фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (49-51); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-
 метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (52); 4-(4-(бис(4-
 15 фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-
 2(1*H*)-он (53); 6-бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-
 метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (54); 6-бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-
 илметил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (55); 6-бром-4-(4-((4-
 фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-
 20 нафтиридин-2(1*H*)-он (56-58); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-метокси-6-
 метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он
 (59-61); *трет*-бутил (8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-
 нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (62); 6-амино-4-(4-
 (бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-
 25 2(1*H*)-он (63); 6-бром-4-(4-(2-(дифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-
 (проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (64); 6-бром-4-(4-(2-
 гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (65); 6-бром-4-(4-(2-гидрокси-4-
 метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 30 нафтиридин-3-карбонитрил (66); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-
 гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (67); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-
 метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (68); 6-бром-4-(4-(2-гидрокси-4,6-

диметилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (69); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-
 гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он
 (70); 6-бром-4-(4-((2-фтор-4-метилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-
 5 ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (71); 6-бром-4-(4-((2,4-
 диметилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-
 нафтиридин-2(1*H*)-он (72); 6-бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(*орто*-
 толил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (73); 6-
 бром-4-(4-((3-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-
 10 метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (74-76); 6-бром-4-(4-((2-гидроксифенил)
 (фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (77-79);
 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-
 метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (80-82); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-
 гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-
 15 2(1*H*)-он (83-85); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-5-
 метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он
 (86); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-
 ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (87); 5-((2-((4-(6-бром-1-метил-3-
 нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)(4-
 20 фторфенил)метил)-3-метилфеноксид)метил)никотинитрил (88-90); 5-((2-((4-(6-
 бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
 ил)(4-фторфенил)метил)-5-фторфеноксид)метил)никотинитрил (91-93); 4-(4-((2-
 (аллилокси)-6-метилфенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-
 3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (94-96); 8-(4-((4-фторфенил)(2-
 25 гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (97-99); 8-(4-((4-фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-
 илокси)фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (100-102); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-
 ил)-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (103);
 30 4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-
 2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (104); 6-бром-4-(4-((4-
 фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-
 1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (105-107); 4-(4-(бис(4-
 фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-

1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (113); 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (114-116); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (117); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (118); 8-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (119-121); 8-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (122); 8-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (123-125); 8-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (126-128); 8-(4-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (129-131); 8-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (132-134); 8-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (135-137); 8-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (138); 8-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (139-141); 8-(4-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (142-144); 8-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (145); 8-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (146); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (147); 8-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (148-150); 5-(цианометил)-8-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-

- карбонитрил (151); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(цианометил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (152); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (153); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (154); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (155); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (156); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (157); 6-бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (158-160); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (161); 6-бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (162-164); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (165); 1-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (166); 1-аллил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (176); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-бутил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (177); 4-(4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-2-оксо-1,5-нафтиридин-1(2*H*)-ил)бутаннитрил (183); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (185); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (186); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(4-оксопентил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (187); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)пропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (189); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (190); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (191); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (192); 6-хлор-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (193); 4-(4-(4-фтор-2-

- гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (194); 4-(4-(1-(2-(аллилокси)-4-
 фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (195); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-
 5 оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (196); 6-хлор-4-(4-(2-
 гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
 карбонитрил (198); 6-хлор-4-(4-(3-(этил(метил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)-1-
 метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (199); 4-(4-(7-
 (аллилокси)-5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-
 10 2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (200); 6-хлор-4-(4-(5-фтор-7-
 гидроксibenзил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (201); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-
 этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (202); 4-(4-
 бензгидрилпиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
 15 карбонитрил (204); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-6-винил-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (208); 6-хлор-4-(4-
 (циклогексил(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (209); 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-
 метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (211); *N*-(2-((4-(6-бром-
 20 3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
 ил)метил)фенил)метансульфонамид (212); *N*-(2-((4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-
 оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)бензамид
 (213); 1-(2-((4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-
 ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-фенилмочевину (214); *N*-(2-((4-(6-бром-3-
 25 циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
 ил)метил)фенил)ацетамид (215); 6-хлор-4-(4-(индолин-7-илметил)пиперазин-1-
 ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (216); 8-(4-(бис(4-
 фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-
 2,7-дикарбонитрил (217); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-
 30 метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (218); 6-хлор-4-(4-((2-
 гидроксibenзил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (219); 6-хлор-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-
 ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
 карбонитрил (220); 6-хлор-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-

оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (221); 6-хлор-4-(4-(4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (222); 8-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (223); 3-бром-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (224); 6-бром-4-(4-(1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (225); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (226); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (227); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (228); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (229); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (230); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-*N,N*,5-триметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксамид (231); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (232); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (233); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (234); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ (235); 3-бром-4-(4-(1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (236); 6-бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (237); 4-(4-([1,1'-бифенил]-2-илметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ (238); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (239); метил 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат (240); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоновую кислоту (241); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (242); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-этил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (243); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-(2-метоксиэтил)-3-нитро-1,2-

- дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (244); 2-{4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил}ацетонитрил (245); этил 2-{4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил}ацетат (246); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-1-пропил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (248); 4-{4-[циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (250); 4-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (251); 4-[4-(4-метоксибутан-2-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (252); 4-[4-(3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (253); 4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (254); 4-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (255); 4-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (256); 4-{4-[(2-бром-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (258); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (259); 8-{4-[2-(4-фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (260); 4-{4-[(4-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (261); 4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (262); 8-{4-[(4-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (263); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (264); 8-(4-{[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (265); 6-бром-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (266); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-

- гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (267); 4-{4-[(3-бром-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (268); 8-{4-[(4-хлор-2-
 5 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (269); 6-бром-4-(4-{[2-гидрокси-5-
 (трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (270); 6-бром-4-{4-[(2-бром-6-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 10 нафтиридин-3-карбонитрил (271); 6-хлор-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-
 ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (272); 6-хлор-4-
 {4-[(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (273); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-2-
 метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 15 нафтиридин-3-карбонитрил (274); 4-{4-[(5-бром-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (275); 4-{4-[(4-бром-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (276); 4-{4-[(5-бром-2-
 20 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (277); 6-бром-4-{4-[(3-хлор-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (278); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-
 метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 25 нафтиридин-3-карбонитрил (279); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-6-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (280); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-3-
 метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-
 3-карбонитрил (281); 6-бром-4-{4-[(5-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-
 30 ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (282); 6-хлор-4-
 {4-[(2-гидрокси-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (283); *трет*-бутил *N*-(2-{[4-(6-бром-3-
 циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
 ил]метил}фенил)карбамат (284); 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-(4-{[2-

- (трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (285); 4-{4-[(3-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (286); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (287); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (288); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (289); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (290); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (291); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (292); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (293); 6-бром-4-{4-[(2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (294); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (295); 4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (296); 6-бром-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (297); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (298); 6-бром-4-{4-[(2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (299); 6-бром-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (300); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (301); 6-хлор-4-{4-[(3-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (302); 6-хлор-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (303); 6-бром-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-

- нафтиридин-3-карбонитрил (304); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-5-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (305); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- 5 нафтиридин-3-карбонитрил (306); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (307); 6-хлор-4-{4-[(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (308); 6-бром-4-{4-[(3-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
- 10 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (309); 6-хлор-4-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (310); 6-хлор-4-(4-{2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- нафтиридин-3-карбонитрил (311); 6-хлор-4-{4-[(5-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- 15 нафтиридин-3-карбонитрил (312); 6-хлор-4-(4-{3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- нафтиридин-3-карбонитрил (313); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- 20 нафтиридин-3-карбонитрил (314); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-метилпропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (315-316); 8-{4-[(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (317); 6-хлор-4-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- 25 нафтиридин-3-карбонитрил (318); 6-хлор-4-{4-[(3,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- нафтиридин-3-карбонитрил (319); 6-бром-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- нафтиридин-3-карбонитрил (320); 6-хлор-4-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (321); 6-хлор-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- 30 нафтиридин-3-карбонитрил (322); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
- нафтиридин-3-карбонитрил (323); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-5-

- фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (324); 8-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (325); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (326); 6-хлор-4-{4-[(3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (327); 6-хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (328); 4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (329); 6-хлор-4-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (330); 6-хлор-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (331); 8-{4-[(4-хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (332); 6-бром-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (333); 4-{4-[(1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (334); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (335); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (336); 4-{4-[(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (337); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (338); 6-хлор-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (339); 6-хлор-4-{4-[(5-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (340); 6-хлор-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (341); 8-{4-[1-(4-фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (342); 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (343); 6-бром-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-

- 2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (344); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (345); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (346); 4-{4-[бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (347); 6-хлор-4-{4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (348); 4-{4-[(2-гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (349); 6-хлор-4-{4-[(2,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (350); 6-хлор-4-{4-[(3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (351); 4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (352); 6-хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (353); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (354); 6-хлор-4-(4-{[4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (355); 6-хлор-4-{4-[(4-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (356); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (357); 6-хлор-4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (358); 4-{4-[(1*H*-1,3-бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (359); 4-{4-[(1*H*-1,3-бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (360); 6-хлор-4-{4-[(4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (362); 8-{4-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (363); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-5-

- метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (364); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (365); 6-бром-4-{4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (366); 6-бром-4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (367); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (368); 6-хлор-4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (369); 6-хлор-4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (370); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (371); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (372); 6-бром-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (373); 6-бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (374); 6-хлор-4-(4-{[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (375); 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (376); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-3,3-диметилбутил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (377-378); 6-хлор-4-{4-[(4-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (379); 6-бром-4-{4-[(3-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (380); 6-хлор-4-(4-{[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (381); 6-хлор-4-{4-[циклобутил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (382-383); 4-{4-[(3-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-

- нафтиридин-3-карбонитрил (384); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (385); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (386); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (387-388); 4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (389); 6-бром-4-{4-[(2-хлор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (390); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (391); 8-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (392); 4-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (393); 8-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (394); 4-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (395); 4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (396); 4-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (397); 4-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (398); 8-{4-[(S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (399); 8-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (400); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(пиримидин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (401); 4-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (402); 4-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (403); 5-метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-

- дикарбонитрил (404); 8-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (405-407); 5-метил-8-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (408); 8-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (409); 8-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (410); 8-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (411); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (412); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (413); 8-{4-[(S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (414); 5-метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (415); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-метокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (416); 6-хлор-4-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (417); 8-{4-[(2-гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (418); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (419); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (420); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (421); 6-хлор-4-{4-[(2,6-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (422); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (423); 6-хлор-4-{4-[(4-циано-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (424); 6-хлор-4-{4-[2-(4-фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-

1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (425); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (426); 4-{4-[бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (427); 6-бром-4-{4-[(*S*)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (428); 6-бром-4-{4-[(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (429); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (430); 6-бром-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (431); или 8-{4-[бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (432).

Могут быть предложены другие конкретные варианты осуществления настоящего изобретения без отступления от сущности или основных признаков изобретения. Данное изобретение включает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, изложенных в данном описании. Подразумевается, что все без исключения варианты осуществления настоящего изобретения могут быть комбинированы с любым другим вариантом или вариантами осуществления изобретения при описании дополнительных вариантов осуществления изобретения. Также подразумевается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления настоящего изобретения должен быть комбинирован со всеми без исключения другими элементами любого варианта осуществления изобретения при описании дополнительного варианта осуществления изобретения.

25

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут более понятны средним специалистам в данной области техники из следующего далее подробного описания изобретения. Необходимо принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки настоящего изобретения, которые, для ясности, описаны в данной заявке в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, несколько отличительных признаков настоящего изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного

30

варианта осуществления изобретения, также могут быть объединены в субкомбинации признаков изобретения. Подразумевается, что типичные или предпочтительные варианты осуществления изобретения, описанные в данной заявке, являются иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Если ясно не указано иное, в контексте данного описания форма единственного числа также может включать форму множественного числа. Например, формы единственного числа существительных могут относиться либо к существительным в единственном числе, либо к существительным в единственном или множественном числе.

В контексте данного описания фраза "соединения и/или соли указанных соединений" относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли данных соединений или к их комбинации. Например, фраза "соединения Формулы (I) и/или соли указанных соединений" включает соединение Формулы (I), два соединения Формулы (I), соль соединения Формулы (I), соединение Формулы (I) и одну, или более, соль соединения Формулы (I) и две или более соли соединения Формулы (I).

Если не указано иное, подразумевается, что любой атом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения данных валентностей.

Определения, приведенные в данном описании, имеют преимущественное значение над определениями, приведенными в любом патенте, заявке на патент и/или публикации заявки на патент, включенными в настоящую заявку посредством ссылки.

Далее приведены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Данные определения распространяются на указанные термины всюду, где эти термины встречаются в описании изобретения (если только в конкретных случаях определения терминов не содержат иных ограничений) самостоятельно или в составе более распространенной группы.

Встречающиеся в данном описании группы и заместители, которые обеспечивают получение стабильных группировок и соединений, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Согласно условным обозначениям, используемым в данной области техники,



используется в данном описании в структурных формулах для обозначения связи, которая представляет собой место присоединения группировки или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

5 Термины "галогено" и "галоген" в контексте данного описания относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "оксо" относится к группе =O.

10 Термин "алкил" в контексте данного описания относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам с разветвленной или нормальной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил (например *n*-пропил и *изо*-пропил), бутил (например *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил) и пентил (например *n*-пентил, изопентил, неопентил), *n*-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил, но не ограничены ими. Когда после символа "C" следуют цифры в формате подстрочного индекса, данный подстрочный индекс определяет более конкретно количество атомов углерода, которое может содержать данная группа.

15

20 Например, "C₁₋₄ алкил" означает алкильные группы с нормальной и разветвленной цепью, содержащие от одного до четырех атомов углерода.

Подразумевается, что в контексте данного описания термин "фторалкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы с разветвленной или нормальной цепью, имеющие в качестве заместителей один атом фтора или более. Например, подразумевается, что "C₁₋₄ фторалкил" включает C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, имеющие в качестве заместителей один атом фтора или более. Типичные примеры фторалкильных групп включают -CF₃ и -CH₂CF₃, но не ограничены ими.

25

Термин "цианоалкил" включает насыщенные алкильные группы с разветвленной или нормальной цепью, имеющие в качестве заместителей одну циано-группу или более. Например, "цианоалкил" включает -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄ цианоалкил.

30

Термин "аминоалкил" включает насыщенные алкильные группы с разветвленной или нормальной цепью, имеющие в качестве заместителей одну аминогруппу или более. Например, "аминоалкил" включает $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и C_{1-4} аминоалкил.

5 Термин "гидроксиалкил" включает насыщенные алкильные группы с разветвленной или нормальной цепью, имеющие в качестве заместителей одну гидроксильную группу или более. Например, "гидроксиалкил" включает $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксиалкил.

10 Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с нормальной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Типичные примеры таких групп включают этенил или аллил. Например, " C_{2-6} алкенил" означает алкенильные группы с нормальной и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода.

15 Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с нормальной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Типичные примеры таких групп включают этинил. Например, " C_{2-6} алкинил" означает алкинильные группы с нормальной и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов

20 углерода.

Термин "циклоалкил" в контексте данного описания относится к группе, происходящей от неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы в результате удаления одного атома водорода у атом углерода насыщенного кольца. Типичные примеры циклоалкильных групп

25 включают циклопропил, циклопентил и циклогексил, но не ограничены ими. Когда после символа "C" следуют цифры в формате подстрочного индекса, данный подстрочный индекс определяет более конкретно количество атомов углерода, которое может содержать данная циклоалкильная группа. Например, " C_{3-6} циклоалкил" означает циклоалкильные группы, содержащие от трех до

30 шести атомов углерода.

Термин "алкокси" в контексте данного описания относится к алкильной группе, соединенной с основной молекулярной группировкой через атом кислорода, например, к метокси-группе ($-\text{OCH}_3$). Например, " C_{1-3} алкокси" означает алкокси-группы, содержащие от одного до трех атомов углерода.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" относятся к фторалкильной группе, такой, как определено выше, присоединенной через кислородный мостик (-О-). Например, подразумевается, что "C₁₋₄ фторалкокси" включает группы C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкокси.

5 Термин "алкаленил" относится к насыщенной углеродной цепи, содержащей две точки присоединения к структуре ядра или основной цепи. Алкаленильная группа имеет следующую структуру: $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число 1 или более. Примеры алкаленильных мостиков включают $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ и $-(CH_2)_{2-4}-$.

10 В контексте данного описания фраза "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам медицинской оценки являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и животного, не оказывают чрезмерного токсического действия, не вызывают раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

15 Соединения Формулы (I) могут образовывать соли, которые также включены в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение согласно настоящему изобретению

20 включает ссылку на одну, или более, соль указанного соединения. Термин "соль(и)" относится к кислотным и/или основным солям, образованным с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттер-ионы (внутренние соли), например, когда соединение Формулы (I) содержит как основную группировку, такую как

25 амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотную группировку, такую как карбоновая кислота. Предпочтительными солями являются фармацевтически приемлемые (то есть нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминные соли, в которых катион не оказывает значительного действия на токсичность или

30 биологическую активность соли. Однако другие соли также могут быть использованы, например, на стадиях выделения или очистки в процессе получения соединения, и, соответственно, такие соли включены в объем настоящего изобретения. Соли соединений Формулы (I) могут быть получены, например, в результате взаимодействия соединения Формулы (I) с кислотой или

основанием, взятыми, например, в эквивалентном количестве, в такой среде, где соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Типичные соли присоединения кислот включают ацетаты (такие как ацетаты, образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, полусульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромистым водородом), гидроиодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как сульфаты, образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как сульфонаты, упомянутые в данном описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и тому подобное.

Типичные основные соли включают аммониевые соли, соли щелочных металлов, такие как натриевые, литиевые и калиевые соли; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли, образованные с органическими основаниями (например с органическими аминами), такими как триалкиламины, например триэтиламин, прокаин, дибензиламин, *N*-бензил- β -фенетиламин, 1-эфенамин, *N,N*-дибензилэтилен-диамин, дегидроабизетиламин, *N*-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или похожие фармацевтически приемлемые амины, и соли, образованные с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азот-содержащие группы могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например метил, этил, пропил и бутил хлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например диметил, диэтил, дибутил и диамил сульфаты), длинноцепочечные галогениды (например децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например бензил и фенетил бромиды) и другие. Предпочтительные соли

включают моногидрохлоридные, водородсульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Соединения Формулы (I) могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений Формулы (I) в виде твердого вещества может быть использована лиофилизация.

Также следует понимать, что сольваты (например гидраты) соединений Формулы (I) также включены в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения Формулы (I) с одной, или более, молекулой растворителя, органического или неорганического. Данная физическая ассоциация включает образование водородных связей. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например когда одна, или более, молекула растворителя включена в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" включает как жидкофазные сольваты, так и кристаллосольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты с ацетонитрилом и сольваты с этилацетатом. Методики сольватации хорошо известны в данной области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники и описаны в следующих публикациях:

а) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth *et al.*, Ch 31, (Academic Press, 1996);

б) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

в) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и

г) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения Формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с целью получения композиции, содержащей 99% (по массе) или более соединения Формулы (I) ("по существу чистое" соединение), которую затем используют как есть или используют для получения препарата таким образом, как описано в данной заявке. Подразумевается, что такие "по существу чистые" соединения Формулы (I) также включены в объем настоящего изобретения.

Фразы "стабильное соединение" и "стабильная структура" относятся к соединению, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси, обеспечивающие приемлемую степень чистоты, и технологию получения препарата, содержащего соединение в качестве эффективного терапевтического агента. Настоящее изобретение включает стабильные соединения.

Подразумевается, что фраза "терапевтически эффективное количество" включает количество одного соединения согласно настоящему изобретению, или количество комбинации соединений согласно настоящему изобретению, или количество соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективно ингибирующие DGK α и/или DGK ζ или показывающие эффективность при лечении или предупреждении вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

В контексте данного описания термины "лечить" или "лечение" относятся к лечению болезненного состояния у млекопитающего, в особенности у человека, и включают: а) предупреждение появления болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию болезненного состояния, но болезненное состояние еще не диагностировано как имеющееся; б) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или в) облегчение болезненного состояния, то есть регрессию болезненного состояния.

Подразумевается, что соединения согласно настоящему изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в данных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве типичного неограничивающего примера можно привести изотопы водорода, которые включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Соединения согласно настоящему изобретению, меченые изотопами, обычно могут быть получены с помощью стандартных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью методик, аналогичных методикам, приведенным в данном описании, с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае.

Соединения Формулы (I), и/или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, могут быть введены любым путем, подходящим для

лечения данного состояния, выбор пути введения может зависеть от необходимости проведения таргетной терапии или от количества соединения Формулы (I), которое должно быть доставлено.

5 Данное изобретение также включает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение Формулы (I), и/или фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, и один, или более, нетоксичный, фармацевтически приемлемый носитель, и/или разбавитель, и/или адъювант (в данном описании совместно именуемые "носитель") и, при желании, другие активные ингредиенты. Соединения Формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, 10 предпочтительно в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для планируемого лечения. Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены, например, перорально, через слизистую оболочку или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно 15 и интрастернально, с использованием препаратов в стандартной лекарственной форме, содержащих стандартные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Данная смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как 20 смазывающий агент, например стеарат магния, и разрыхляющий агент, такой как кросповидон. Смесь, содержащая носитель, может быть использована для наполнения желатиновых капсул или может быть спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена, например, в виде пероральной лекарственной формы или путем инфузии.

25 Фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального введения, может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция представлена в виде стандартной лекарственной формы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, 30 фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащих количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, в предпочтительном варианте - от приблизительно 0,25 до 250 мг и в более предпочтительном варианте - от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или

другого млекопитающего может варьировать в широких пределах, в зависимости от состояния пациента и других факторов, но, может быть определена с использованием стандартных методик.

Любая фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть доставлена, например, перорально посредством любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Типичные пероральные препараты включают, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры, но не ограничены ими. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены с использованием любых методик, известных в области изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для получения фармацевтических препаратов, приятных на вкус и вид, в фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению может быть включен по меньшей мере один агент, выбранный из подслащающих агентов, корригентов, окрашивающих агентов, агентов, уменьшающих раздражение слизистой оболочки, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные эксципиенты включают, например, инертные разбавители, такие как, например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция и фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинил-пирролидон и гуммиарабик; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк, но не ограничены ими. Кроме того, таблетка может не иметь покрытия или может иметь покрытие, нанесенное с использованием известных методик, чтобы скрыть неприятный вкус неприятного на вкус лекарства или замедлить растворение и абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте и тем самым пролонгировать действие активного ингредиента. Типичные водорастворимые вещества, маскирующие вкус, включают гидроксипропил-

метилцеллюлозу и гидроксипропил-целлюлозу, но не ограничены ими. Типичные замедляющие вещества, включают этилцеллюлозу и ацетат-бутират целлюлозы, но не ограничены ими.

5 Твердые желатиновые капсулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной соли указанного соединения, с по меньшей мере одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

10 Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, с по меньшей мере одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль, и по меньшей мере одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, вазелиновое масло и оливковое масло.

15 Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, с по меньшей мере одним эксципиентом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные эксципиенты, подходящие для изготовления водной суспензии, включают, без ограничения, например, суспендирующие агенты, такие как, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметил-целлюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинил-пирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или увлажняющие агенты, такие как, например, природные фосфатиды, например
20 лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтилен стеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными жирными кислотами и гекситом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбит моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, образованными жирными кислотами и ангидридами гексита, такие как, например, полиэтилен сорбитан моноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, *пара*-гидроксибензойной кислоты этиловый и *n*-пропиловый эфир; по меньшей

мере один окрашивающий агент; по меньшей мере один корригент и/или по меньшей мере один подслащивающий агент, включая, без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

5 Масляные суспензии могут быть получены, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как, например, вазелиновое масло. Масляная суспензия также может содержать по
10 меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Для получения масляной суспензии, приятной на вкус, в масляную суспензию может быть добавлен по меньшей мере один из уже описанных выше подслащивающих агентов и/или по меньшей мере один корригент. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей
15 мере один консервант, включая, без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли указанного соединения,
20 с по меньшей мере одним диспергирующим и/или увлажняющим агентом, по меньшей мере одним суспендирующим агентом и/или по меньшей мере одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, увлажняющие агенты и суспендирующие агенты могут быть выбраны из соответствующих агентов, уже описанных выше. Типичные консерванты включают, например, антиоксиданты,
25 например аскорбиновую кислоту, но не ограничены ими. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один эксципиент, включая, без ограничения, например, подслащивающие агенты, корригенты и окрашивающие агенты.

Эмульсия, содержащая по меньшей мере одно соединение Формулы (I),
30 и/или по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, может быть получена, например, в виде эмульсии типа "масло в воде". Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения Формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов с использованием известных методик. Масляная фаза может представлять собой, без ограничения, например,

растительное масло, такое как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральное масло, такое как, например, вазелиновое масло; и смеси указанных масел. Масляная фаза может содержать только эмульгатор, масляная фаза также может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жировым или

5 масляным компонентом или одновременно с жировым и масляным компонентом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, без ограничения, например, природные фосфатиды, например лецитин соевых бобов; эфиры или неполные эфиры, образованные жирными кислотами и ангидридами гексита, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных

10 эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. В предпочтительном варианте гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. Кроме того, в предпочтительном варианте включен как масляный, так и жировой компонент. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами), или без

15 него/них, составляют так называемый эмульгирующий воск, и данный воск вместе с масляным и жировым компонентом составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу препаратов в форме крема. Эмульсия также может содержать подслащивающий агент, корригент, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы

20 эмульсии, подходящие для использования в препарате согласно настоящему изобретению, включают Твин 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, дистеарат глицерина, без воска или вместе с воском, или другие вещества, хорошо известные в данной области техники.

25 Соединения Формулы (I), и/или по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль указанных соединений, также могут быть введены, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Типичные инъекционные

30 формы включают, без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии типа масло в воде и водные или масляные суспензии.

Препараты для парентерального введения могут находиться в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или

суспензий. Данные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного, или более, носителя или разбавителя, используемых в препаратах для перорального введения, или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия, трагакантовой камеди и/или различных буферных агентах. В фармацевтике хорошо известны и другие адъюванты и методики введения. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (а именно с Captisol), веществами, пригодными для солюбилизации в системе соразвителей (а именно с пропиленгликолем), или веществами, пригодными для мицеллярной солюбилизации (а именно с Твином 80).

Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. В качестве приемлемых носителей и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия типа масло в воде может быть получена, например, путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения Формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) смешивания масляной фазы, содержащей соединение Формулы (I), со смесью воды и глицерина и 3) перемешивания данной смеси с получением микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена в соответствии с методиками, известными в данной области техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с

использованием нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, таких как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть получена с использованием стерильного нетоксичного приемлемого растворителя или стерильной нетоксичной приемлемой суспендирующей среды, таких как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как Твины, полиэтоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие похожие полимерные матриксы для доставки, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных эфиров глицерина с насыщенными жирными кислотами растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидроортофосфат натрия, гидроортофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воски, полиэтиленполиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин. Кроме того, для улучшения доставки соединений, соответствующих структурным формулам, описанным в настоящей заявке, могут быть успешно использованы циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или их химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил-циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные.

Фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению могут быть подвергнуты технологической обработке в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками для получения лекарственных

агентов, предназначенных для введения пациентам, включая человека и других млекопитающих. Данные фармацевтические композиции могут быть подвергнуты стандартным технологическим операциям, используемым в фармацевтической области, таким как стерилизация, и/или могут содержать стандартные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, буферные агенты и так далее. Дополнительно на таблетки и пилюли могут быть нанесены кишечнорастворимые покрытия. Такие композиции также могут содержать адъюванты, например увлажняющие агенты, подслащивающие агенты, корригенты и ароматизирующие агенты.

10 Количества вводимых соединений и режим введения при лечении болезненного состояния с использованием соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению зависят от ряда факторов, включая возраст, массу, пол, состояние здоровья субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения и конкретно используемое соединение. Соответственно, режим введения может широко варьировать, но может быть определен в рабочем порядке с использованием стандартных методик. Подходящая суточная доза может составлять от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, в предпочтительном варианте - от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и в наиболее предпочтительном варианте - от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена в виде 1-4 15 дробных доз в сутки. Другие режимы введения включают одну дозу в неделю и одну дозу каждые два дня.

В терапевтических целях активные соединения согласно настоящему изобретению обычно используют в комбинации с одним, или более, адъювантом, 25 подходящим для указанного пути введения. Соединения, предназначенные для перорального введения, могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, эфирами целлюлозы с алкановыми кислотами, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, натриевой и кальциевой солями фосфорной и серной кислот, желатином, 30 аравийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом и затем таблетированы или инкапсулированы для удобства введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать препарат контролируемого высвобождения в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одно соединение Формулы (I), и/или по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, и необязательно дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, адъюванта и наполнителя. Альтернативные композиции согласно настоящему изобретению содержат соединение Формулы (I), описанное в данной заявке, или пролекарство указанного соединения, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

ПРИМЕНЕНИЕ

Соединения Формулы (I) могут быть использованы для лечения рака.

Согласно другому варианту осуществления, в настоящем изобретении предложено получение комбинации соединения Формулы (I), и/или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, стереоизомера указанного соединения или таутомера указанного соединения, и дополнительного(ых) терапевтического(их) агента(ов) с целью одновременного, раздельного или последовательного их введения для лечения и/или профилактики многочисленных заболеваний или расстройств, ассоциированных с ингибированием DGK-мишени в Т-клетках.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от патологического состояния, которое ассоциировано с ингибированием DGK-мишени в Т-клетках, или предрасположенного к данному состоянию. Некоторые из патологических состояний могут быть излечены. Предлагаемый способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение Формулы (I), и/или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, стереоизомер указанного соединения или таутомер указанного соединения. Например, соединения, описанные в данной заявке, можно применять для лечения или предупреждения вирусных инфекций и пролиферативных заболеваний, таких как рак.

Соединения Формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение Формулы (I), могут быть использованы для лечения или предупреждения любых заболеваний или патологических состояний, которые ассоциированы с ингибированием DGK-мишени в Т-клетках. Данные

заболевания и патологические состояния включают вирусные и другие инфекции (например кожные инфекции, ЖК-инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочеполовой системы, системные инфекции) и пролиферативные заболевания (например рак). Соединения Формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение Формулы (I), могут быть введены животным, в предпочтительном варианте млекопитающим (например одомашненным животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и в более предпочтительном варианте человеку. Для доставки данного соединения или фармацевтической композиции пациенту может быть использована любая методика введения. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединение Формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере соединение Формулы (I), вводят перорально. Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения соединение Формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере соединение Формулы (I), вводят парентерально.

Соединения Формулы (I) могут ингибировать активность диацилглицеринкиназ альфа и дзета ($DGK\alpha/\zeta$). Например, соединения Формулы (I) можно применять для ингибирования активности $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$ в клетках или у субъекта, нуждающегося в модуляции $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, путем введения ингибирующего количества соединения Формулы (I) или соли указанного соединения.

Дополнительно в настоящем изобретении предложены способы лечения заболеваний, ассоциированных с активностью или экспрессией, включая аномальную активность и/или повышенную экспрессию, $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, у субъекта (например у пациента) путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения Формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. Примеры таких заболеваний могут включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которые прямо или косвенно связаны с экспрессией или активностью ферментов $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, такими как повышенная экспрессия или аномальная активность. $DGK\alpha$ - и $DGK\zeta$ -ассоциированное заболевание также может включать любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которые можно предупредить, ослабить или вылечить путем модуляции активности ферментов $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$.

Примеры DGK α - и DGK ζ -ассоциированных заболеваний включают рак и вирусные инфекции, такие как ВИЧ-инфекция, гепатит В и гепатит С.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения последовательное введение предполагает, что соединение(я) Формулы (I) вводят до введения иммуноонкологического агента. Согласно другому аспекту настоящего изобретения соединение(я) Формулы (I) вводят одновременно с иммуноонкологическим агентом. Согласно другому аспекту настоящего изобретения последовательное введение предполагает, что соединение(я) Формулы (I) вводят после введения иммуноонкологического агента.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения соединения Формулы (I) могут быть представлены в виде препарата, дополнительно содержащего иммуноонкологический агент.

Иммуноонкологические агенты включают, например, лекарство, относящееся к малым молекулам, антитело или другую биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, без ограничения, противораковые вакцины, антитела и цитокины. Согласно одному аспекту настоящего изобретения антитело представляет собой моноклональное антитело. Согласно другому аспекту настоящего изобретения моноклональное антитело представляет собой гуманизированное антитело или человеческое антитело.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (в том числе коингибирующего) сигнала Т-клеткам, оба из которых (часто называемые регуляторами иммунных контрольных точек) вызывают усиление антиген-специфических Т-клеточных ответов.

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы принадлежат суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, включающее B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является TNF-семейство молекул, которые связываются с родственными рецепторами,

принадлежащими семейству TNF-рецепторов, данные лиганды и рецепторы включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения Т-клеточные ответы могут быть стимулированы комбинацией соединения Формулы (I) и одного, или более, агента, выбранного из (i) антагониста белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например ингибитора контрольных точек иммунного ответа), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, AG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и (ii) агониста белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие агенты, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями Формулы (I) для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов, расположенных на НК-клетках (натуральных клетках-киллерах), или агонисты активирующих рецепторов, расположенных на НК-клетках. Например, соединения Формулы (I) могут использоваться в комбинации с антагонистами KIR (иммуноглобулин-подобных рецепторов киллерных клеток), такими как лирилумаб.

Другие агенты комбинированной терапии включают агенты, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, в том числе (без ограничения) антагонисты CSF-1R (рецептора колониестимулирующего фактора), такие как антагонистические антитела против рецептора CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения соединения Формулы (I) могут быть использованы вместе с одним, или более, агонистическим агентом, который связывает позитивные костимулирующие рецепторы, блокирующим агентом, который ослабляет передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистом и с одним, или более, агентом, который системно увеличивает

частоту встречаемости противораковых Т-клеток, агентом, который обходит различные иммуносупрессирующие пути в микроокружении опухоли (например блокирует задействие ингибирующего рецептора (например PD-L1/PD-1 взаимодействия), истощает или ингибирует Treg (регуляторные Т-клетки) (например, в данном случае может быть использовано моноклональное антитело против CD25 (например даклизумаб) или истощение с использованием связанных с микрогранулами антител против *ex vivo* CD25-позитивных клеток), ингибирует метаболические ферменты, такие как IDO (индоламин-2,3-диоксигеназа), или устраняет/предотвращает анэргию и истощение Т-клеток), и агентом, который запускает активацию врожденного иммунного ответа и/или воспаление в месте локализации опухоли.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка CTLA-4, такой как антагонистическое антитело против CTLA-4. Подходящие антитела против CTLA-4 включают, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1 (белка 1 запрограммированной смерти клеток), такой как антагонистическое антитело против PD-1. Подходящие антитела против PD-1 включают, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). К данным иммуноонкологическим агентам также может относиться пидилизумаб (CT-011), хотя специфичность его связывания с PD-1 находится под вопросом. Другой подход для целенаправленного действия на рецептор PD-1 заключается в использовании рекомбинантного белка AMP-224, состоящего из внеклеточного домена белка PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-фрагментом IgG1.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка PD-L1, такой как антагонистическое антитело против PD-L1. Подходящие антитела против PD-L1 включают, например, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист белка LAG-3 (гена 3 активации лимфоцитов), такой как антагонистическое антитело против LAG-3.

Подходящие антитела против LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
5 иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело против CD137. Подходящие антитела против CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO12/32433).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
10 иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR (глюкокортикоид-индуцируемого рецептора суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), такой как агонистическое антитело против GITR. Подходящие антитела против GITR включают, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) и МК-4166 (WO11/028683).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
15 иммуноонкологический агент представляет собой антагонист IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод, BMS-986205 или NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
20 иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора OX40, такой как агонистическое антитело против OX40. Подходящие антитела против OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
25 иммуноонкологический агент представляет собой антагонист лиганда OX40L, такой как антагонистическое антитело против OX40. Подходящие антагонисты лиганда OX40L включают, например, RG-7888 (WO06/029879).

Согласно другому аспекту настоящего изобретения
30 иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD40, такой как агонистическое антитело против CD40. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой антагонист рецептора CD40, такой как антагонистическое антитело против CD40. Подходящие антитела против CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой агонист рецептора CD27, такой как агонистическое антитело против CD27. Подходящие антитела против CD27 включают, например, варлилумаб.

5 Согласно другому аспекту настоящего изобретения иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO11/109400).

Предполагается, что комбинированная терапия включает последовательное введение данных терапевтических агентов, то есть введение терапевтических
10 агентов в разное время, а также по существу одновременное введение данных терапевтических агентов, или по меньшей мере двух из терапевтических агентов. По существу одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной лекарственной формы для однократного введения, содержащей все терапевтические агенты в фиксированной пропорции,
15 или нескольких лекарственных форм для однократного введения, каждая из которых содержит один терапевтический агент. Последовательное или по существу одновременное введение терапевтических агентов может быть осуществлено любым подходящим путем, включая, без ограничения, пероральные пути введения, внутривенные пути введения, внутримышечные пути
20 введения и прямую абсорбцию через ткани слизистых оболочек. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент из выбранной комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты из данной комбинации могут быть введены перорально. Альтернативно,
25 например, все терапевтические агенты могут быть введены перорально, или все терапевтические агенты могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может включать введение описанных выше терапевтических агентов в другой комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственным лечением (например
30 хирургическим лечением или лучевой терапией). Когда комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, данное нелекарственное лечение можно проводить в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут положительный результат от действия комбинации терапевтических агентов и нелекарственного лечения. Например, в соответствующих случаях,

положительный результат может сохраняться в течение нескольких дней или даже недель, когда нелекарственное лечение временно исключено и остается только введение терапевтических агентов.

5 Подразумевается, что в контексте данного описания термин "клетка" относится к клетке, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *ex vivo* клетка может являться частью тканевого образца, извлеченного из организма, например из организма млекопитающего. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *in vitro* клетка может представлять собой клетку, находящуюся в клеточной культуре. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения *in vivo* клетка представляет собой клетку, живущую в организме, например, млекопитающего.

В контексте данного описания термин "контактирование" относится к объединению указанных группировок в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "контактирование" фермента DGK α и DGK ζ с соединением Формулы (I) включает введение соединения согласно настоящему изобретению индивидууму или пациенту, например человеку, имеющим DGK α и DGK ζ , а также, например, введение соединения Формулы (I) в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент DGK α и DGK ζ .

20 Термин "ингибитор ферментов DGK α и DGK ζ " относится к агенту, способному ингибировать активность диацилглицеринкиназы альфа и/или диацилглицеринкиназы дзета (DGK α и DGK ζ) в Т-клетках, что приводит к стимуляции Т-клеток. Ингибитор ферментов DGK α и DGK ζ может являться обратимым или необратимым ингибитором ферментов DGK α и DGK ζ .
25 "Обратимый ингибитор ферментов DGK α и DGK ζ " представляет собой соединение, которое обратимо ингибирует активность ферментов DGK α и DGK ζ в каталитическом сайте или в некаталитическом сайте, и "необратимый ингибитор ферментов DGK α и DGK ζ " представляет собой соединение, которое необратимо нарушает активность ферментов DGK α и DGK ζ в результате образования
30 ковалентной связи между ингибитором и ферментом.

Типы рака, которые можно лечить с использованием соединения Формулы (I), включают, без ограничения, злокачественные новообразования головного мозга, злокачественные новообразования кожи, злокачественные новообразования мочевого пузыря, злокачественные новообразования яичника,

злокачественные новообразования молочной железы, злокачественные новообразования желудка, злокачественные новообразования поджелудочной железы, злокачественные новообразования предстательной железы, злокачественные новообразования толстой кишки, злокачественные новообразования крови, злокачественные новообразования легкого и злокачественные новообразования костей. Примеры таких типов рака включают нейробластому, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, карцинома, обусловленная семейным аденоматозным полипозом, и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциному пищевода, губную карциному, карциному гортани, карциному подглоточника, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, карциному почки, почечную паренхиматозную карциному, карциному яичника, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хорионкарциному, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичка, карциному молочной железы, карциному мочевых органов, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиомы, медуллобластома, и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфатический лейкоз (ALL), хронический лимфатический лейкоз (CLL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, меланому сосудистой оболочки глаза, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Один, или более, дополнительный фармацевтический агент или лечебная методика, такие как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты, ионизирующее излучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например IL2 и GM-CSF) и/или ингибиторы тирозинкиназ,

могут быть необязательно использованы в комбинации с соединениями Формулы (I) для лечения DGK α - и DGK ζ -ассоциированных заболеваний, расстройств или патологических состояний. Данные агенты могут быть использованы в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению в составе одной
5 лекарственной формы, или данные агенты могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, этилениминные производные, алкилсульфонаты,
10 нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, хлорметин, циклофосамид (CYTOXAN[®]), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Агенты, подходящие для использования в комбинации с соединениями
15 Формулы (I) для лечения меланомы, включают: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; "режим Дартмута", который состоит из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломида или YERVOY[™]. Соединения Формулы (I) при лечении меланомы
20 также могут быть использованы в комбинации с иммунотерапевтическими лекарствами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухолей (TNF).

Соединения Формулы (I) также могут быть использованы в комбинации с
25 вакцинной терапией для лечения меланомы. Противомеланомные вакцины в некоторой степени сходны с противовирусными вакцинами, которые используют для предотвращения заболеваний, вызываемых вирусами, таких как полиомиелит, корь и свинка. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть инъецированы пациенту для стимуляции
иммунной системы организма, направленной на уничтожение клеток меланомы.

30 Для лечения меланом, локализованных на руках и ногах, также может быть использована комбинация агентов, включающая одно, или более, соединение Формулы (I), в сочетании с методикой изолированной гипертермической перфузии конечностей. Согласно данному протоколу лечения на время отделяют кровообращение подвергаемой манипуляции конечности от системы циркуляции

крови в остальной части организма и вводят высокие дозы химиотерапевтических лекарств в артерию, питающую данную конечность, таким образом обеспечивают доставку высоких доз к участку, занимаемому опухолью, и не подвергают внутренние органы действию данных доз, которые в противном случае могли бы вызвать тяжелые побочные эффекты. Обычно жидкость нагревают до 38,9-40,0°C. Мелфалан представляет собой лекарство, наиболее часто используемое в данной химиотерапевтической методике. Также может быть использован другой агент, называемый фактором некроза опухолей (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, некоторые природные продукты и их производные (например алкалоиды винка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ага-С, паклитаксел (Таксол), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин -С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN-а), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен (navelbene), СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин (reloxafine) и дролоксафин (droloxafine).

Подходящими цитотоксическими агентами также являются такие цитотоксические агенты, как эпидофиллотоксин (epidophyllotoxin); противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологических ответов; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гемопозитические факторы роста.

Другие противораковые агенты включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела против ко-стимулирующих молекул,

таких как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела против цитокинов (IL-10 или TGF- β).

Другие противораковые агенты также включают противораковые агенты, блокирующие миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты рецепторов хемокинов, включая CCR2 (рецептор C-C-хемокинов, тип 2) и CCR4 (рецептор C-хемокинов, тип 4).

Другие противораковые агенты также включают противораковые агенты, усиливающие иммунную систему, такие как адъюванты или иммунотерапия адаптивного переноса Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению может необязательно включать по меньшей мере один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). "Ингибитор сигнальной трансдукции" представляет собой агент, который избирательно ингибирует одну, или более, стадию сигнальных путей, критически важную для нормального функционирования раковых клеток, и тем самым вызывает их апоптоз. Подходящие STI включают, без ограничения: (i) ингибиторы bcr/abl-киназы, такие как, например, STI 571 (GLEEVEC[®]); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназ (IRESSA[®], SSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 1:1311-1318 (1995)] и Abgenix: ABX-EGF); (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI), такие как, например, L-744832 (Kohl *et al.*, *Nat. Med.*, 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы Akt-семейства киназ или Akt-пути, такие как, например, рапамицин (rapamycin) (смотри, например, Sekulic *et al.*, *Cancer Res.*, 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (смотри, например, Sausville, *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназ, такие как, например, LY294002 (смотри, например, Vlahos *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269:5241-5248 (1994)).

Альтернативно, по меньшей мере один STI и по меньшей мере одно соединение Формулы (I) могут быть представлены отдельными фармацевтическими композициями. Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно соединение Формулы (I) и по меньшей мере один STI могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

Другими словами, по меньшей мере одно соединение Формулы (I) может быть введено первым, по меньшей мере один STI может быть введен первым, или по меньшей мере одно соединение Формулы (I) и по меньшей мере один STI могут быть введены одновременно. Кроме того, когда используют более одного соединения Формулы (I) и/или STI, данные соединения могут быть введены в любом порядке.

В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция для лечения хронической вирусной инфекции у пациента, содержащая по меньшей мере одно соединение Формулы (I), необязательно по меньшей мере одно химиотерапевтическое лекарство и необязательно по меньшей мере один противовирусный агент в фармацевтически приемлемом носителе.

Также предложен способ лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества вышеупомянутой фармацевтической композиции.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно соединение Формулы (I) и по меньшей мере один химиотерапевтический агент вводят пациенту одновременно или последовательно. Другими словами, по меньшей мере одно соединение Формулы (I) может быть введено первым, по меньшей мере один химиотерапевтический агент может быть введен первым, или по меньшей мере одно соединение Формулы (I) и по меньшей мере один STI могут быть введены одновременно. Кроме того, когда используют более одного соединения Формулы (I) и/или химиотерапевтического агента, данные соединения могут быть введены в любом порядке. Аналогично, любой противовирусный агент или STI также может быть введен в любой момент относительно введения соединения Формулы (I).

Хронические вирусные инфекции, для лечения которых можно применять комбинированную терапию согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, заболевания, вызываемые вирусом гепатита С (ВГС), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ), вирусом ветряной оспы, Коксаки-вирусом, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Примечательно, что для лечения паразитарных инфекций (например малярии) также можно применять вышеупомянутые способы, в которых вместо противовирусных агентов

необязательно используют уже известные соединения, подходящие для лечения паразитарных инфекций.

Подходящие противовирусные агенты, рассматриваемые в качестве кандидатов для использования в комбинации с соединением Формулы (I), могут
5 содержать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), протеазные ингибиторы и другие противовирусные лекарства.

Примеры подходящих NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89);
10 адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-дихлорокси-5-фтор-цитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диамино-пуридин диоксолан) и лоденозин (lodenosine) (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирдин (BNAР, U-
15 90152); эфавиренз (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион) и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие протеазные ингибиторы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (lasinavir) (BMS-234475);
20 DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид (pentafuside) и Yissum Project №11607.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, которые могут быть использованы, например, для лечения или предупреждении
25 DGK α - и DGK ζ -ассоциированных заболеваний или расстройств и других упоминаемых в данном описании заболеваний, включающие один, или более, контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I). Такие наборы дополнительно могут включать, при желании, один или несколько различных
30 стандартных фармацевтических компонентов, используемых в наборах, таких как, например, контейнеры с одним, или более, фармацевтически приемлемым носителем, дополнительные контейнеры, что является совершенно очевидным для специалистов в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции, в виде вкладышей или этикеток, где указаны количества

компонентов, которые следует вводить, рекомендации по введению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

Предполагается, что комбинированная терапия включает последовательное введение данных терапевтических агентов, то есть введение терапевтических агентов в разное время, а также по существу одновременное введение данных терапевтических агентов, или по меньшей мере двух из терапевтических агентов. По существу одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной лекарственной формы для однократного введения, содержащей все терапевтические агенты в фиксированной пропорции, или нескольких лекарственных форм для однократного введения, каждая из которых содержит один терапевтический агент. Последовательное или по существу одновременное введение терапевтических агентов может быть осуществлено любым подходящим путем, включая, без ограничения, пероральные пути введения, внутривенные пути введения, внутримышечные пути введения и прямую абсорбцию через ткани слизистых оболочек. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент из выбранной комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты из данной комбинации могут быть введены перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты могут быть введены перорально, или все терапевтические агенты могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может включать введение описанных выше терапевтических агентов в другой комбинации с другими биологически активными ингредиентами и нелекарственным лечением (например хирургическим лечением или лучевой терапией). Когда комбинированная терапия дополнительно включает нелекарственное лечение, данное нелекарственное лечение можно проводить в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут положительный результат от действия комбинации терапевтических агентов и нелекарственного лечения. Например, в соответствующих случаях, положительный результат может сохраняться в течение нескольких дней или даже недель, когда нелекарственное лечение временно исключено и остается только введение терапевтических агентов.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное

количество одного, или более, соединения Формулы (I) вместе с одним, или более, фармацевтически приемлемым носителем (вспомогательным веществом) и/или разбавителем и необязательно с одним, или более, дополнительным терапевтическим агентом, описанным выше.

5 Соединения согласно изобретению в любом из вариантов их применения, описанных в данной заявке, могут быть введены любым подходящим образом, например перорально, то есть в форме таблеток, капсул (каждая из которых
10 включает препараты замедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, тинктур, суспензий (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, полученные с
использованием сушки распылением), сиропов и эмульсий; сублингвально; трансбуккально; парентерально, например с использованием методик подкожной,
15 внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в слизистую оболочку носа,
например с использованием ингаляционного спрея; местно, например в форме крема или мази; или ректально, например в форме суппозиториев. Соединения
согласно изобретению могут быть введены сами по себе, но обычно их вводят
20 вместе с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом используемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте данного описания означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или наполнитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное средство, используемое в процессе производства
25 лекарства (например смазывающее вещество, тальк, стеарат магния, кальция или цинка или стеариновая кислота), или вещество, инкапсулирующее растворитель, участвующие в переносе или транспортировке соединения согласно изобретению от одного органа, или части тела, к другому органу, или части тела. Каждый
30 носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата, включающими адъювант, эксципиент или наполнитель, такие как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, разрыхляющие агенты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, корригенты, ароматизирующие агенты, противобактериальные агенты, противогрибковые

агенты, смазывающие агенты и распределяющие агенты, в зависимости от природы способа введения и лекарственных форм, и безвредным для пациента.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение согласно изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтически приемлемые носители включают в препарат, учитывая ряд факторов, относящихся к компетенции средних специалистов в данной области техники. Данные факторы включают, без ограничения, тип и природу активного агента, включаемого в препарат, характеристики субъекта, которому будут вводить агент-содержащую композицию; предполагаемый путь введения данной композиции и целевые терапевтические показания. Фармацевтически приемлемые носители включают водные и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и полужидких лекарственных форм. Такие носители могут включать несколько разных ингредиентов и вспомогательных веществ дополнительно к активному агенту, такие дополнительные ингредиенты, включаемые в препарат по ряду причин, например для стабилизации активного агента, связующих веществ и так далее, хорошо известны средним специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, оказывающих влияние на их выбор, можно найти во многих легкодоступных источниках, таких как, например, Allen, L.V. *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Режим введения соединений согласно настоящему изобретению, конечно, будет меняться в зависимости от таких известных факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного агента и способ и путь его введения; биологический вид, к которому относится реципиент, его возраст, пол, состояние здоровья, медицинское состояние и масса тела; природа и степень выраженности симптомов; тип параллельно проводимого лечения; частота повторения лечения; путь введения, функциональные показатели почек и печени пациента, и от желаемого эффекта.

В качестве общей рекомендации, суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, необходимая для достижения терапевтического эффекта, обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг в сутки, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0,01 до

приблизительно 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы составляют от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/мин при постоянной скорости инфузии. Соединения
5 согласно настоящему изобретению можно вводить один раз в сутки, в виде однократной дозы, или общую суточную дозу можно вводить в виде дробных доз в два, три или четыре приема.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (которые все вместе в данном
10 описании называются фармацевтическими носителями), выбранными с учетом предполагаемой формы введения, которая может представлять собой, например, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры, сиропы и тому подобное, и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Подходящие для введения лекарственные формы (фармацевтические
15 композиции) могут содержать от приблизительно 1 миллиграмма до приблизительно 2000 миллиграммов активного ингредиента на единичную лекарственную форму. В данных фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве приблизительно 0,1-95% (по массе) от общей массы композиции.

20 Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Данную смесь пропускают через сито 60 меш, и заполняют ей желатиновую капсулу № L.

Типичный инъекционный препарат получают путем помещения в
25 пробирку в асептических условиях по меньшей мере одного из соединений согласно настоящему изобретению (250 мг), последующей лиофилизации и герметизации в асептических условиях. Перед использованием содержимое данной пробирки смешивают с 2 мл физиологического раствора с получением инъекционного препарата.

30 В объем настоящего изобретения включены фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений согласно настоящему изобретению, в терапевтически эффективном количестве, как таковое или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно соединения согласно настоящему изобретению можно

применять отдельно, в комбинации с другими соединениями согласно изобретению или в комбинации с одним, или более, другим терапевтическим агентом, например противораковым агентом, или другим фармацевтически активным веществом.

5 Независимо от выбранного пути введения соединения согласно настоящему изобретению, которые можно применять в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают в виде фармацевтически приемлемых лекарственных форм с использованием стандартных методик, известных
10 специалистам в данной области техники.

 Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению могут меняться, с тем чтобы получить количество активного ингредиента, которое будет эффективным в смысле достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента,
15 а также в зависимости от композиции и способа введения, но в любом случае не должны быть токсичными для пациента.

 Выбранный уровень дозы обычно зависит от ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения согласно настоящему изобретению, или сложного эфира, соли или амида данного соединения, путь
20 введения, время введения, скорость экскреции или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, другие лекарства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации с конкретным используемым соединением, возраст, пол, массу тела, патологическое состояние, общее состояние здоровья и историю болезни
25 пациента, которого лечат, и другие подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

 Врач или ветеринар, имеющие средний уровень компетентности в данной области техники, могут легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар мог бы
30 начать с назначения более низкого уровня доз соединений согласно изобретению, используемых в фармацевтической композиции, чем тот, который требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В общем случае, подходящая суточная доза соединения согласно настоящему изобретению представляет собой то количество соединения, которое является самой низкой дозой, позволяющей получить терапевтический эффект. Уровень такой эффективной дозы обычно зависит от описанных выше факторов.

5 Обычно дозы соединений согласно настоящему изобретению, предназначенные для перорального, внутривенного, интрацеребровентрикулярного и подкожного введения пациенту, находятся в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг на килограмм массы тела в сутки.

10 При желании эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, которые вводят по отдельности в течение суток через подходящие интервалы времени, необязательно в виде стандартных лекарственных форм. Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения всю суточную дозу вводят за один раз.

15 Хотя соединение согласно настоящему изобретению можно вводить само по себе, все же предпочтительно, когда данное соединение вводят в виде фармацевтического препарата (композиции).

Вышеуказанные другие терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в Настольном справочнике
20 врача (PDR), в иных случаях эти количества могут быть определены средним специалистом в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такой другой терапевтический агент (или агенты) может быть введен до введения соединений согласно изобретению, одновременно с ними или после них.

25

МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием многих методик, имеющихся в распоряжении специалистов в области органической химии. Общие схемы синтеза, используемые для получения
30 соединений согласно настоящему изобретению, описаны ниже. Данные схемы являются иллюстративными и не должны ограничивать использование других возможных методик, к которым специалист в данной области техники может прибегать для получения соединений, описанных в данной заявке. Специалистам в данной области техники очевидно, что для получения соединений согласно

настоящему изобретению могут быть использованы разные методики. Примеры соединений согласно настоящему изобретению, полученных с использованием методик, описанных в общих схемах, приведены в разделе Примеры, следующем ниже. Получение гомохиральных соединений может быть осуществлено с использованием методик, известных специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов или диастереоизомеров с использованием хиральной препаративной ВЭЖХ. Альтернативно соединения, описанные в разделе Примеры, могут быть синтезированы с использованием известных методик, позволяющих получать энантимерно или диастереомерно обогащенные продукты.

Реакции и методики, описанные в данном разделе, выполняют в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, данные реакции и методики также являются подходящими для осуществления желаемых превращений. Кроме того, в описании методик синтеза, приведенных ниже, подразумевается, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакционной смеси, продолжительность эксперимента и методики выделения продукта реакции, выбраны в соответствии со стандартными для данной реакции условиями, что без труда должен понимать специалист в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с предлагаемыми реагентами и реакциями. Ограничения, накладываемые на заместители, которые совместимы с условиями реакции, совершенно очевидны специалисту в данной области техники, при этом требуются альтернативные подходы, когда присутствуют несовместимые заместители. Поэтому, чтобы получить желаемое соединение согласно настоящему изобретению, иногда требуется изменить порядок стадий синтеза или отдать предпочтение одной конкретной схеме синтеза, а не другой. Также необходимо учитывать, что другим важным фактором при планировании любого пути синтеза в данной области является продуманный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в данном изобретении. Для квалифицированных практикующих специалистов авторитетным источником, содержащим описание большого числа

альтернативных вариантов указанных групп, является Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007).

ПРИМЕРЫ

5 Следующие Примеры приведены в качестве иллюстрации конкретных и предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические аббревиатуры и символы, а также научные аббревиатуры и символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Дополнительные аббревиатуры, используемые в разделе Примеры и в других местах данной заявки, определены выше. Общие промежуточные соединения обычно могут быть использованы для синтеза в более чем одном Примере, данные соединения идентифицированы в порядке их следования (например, Промежуточное соединение 1, Промежуточное соединение 2 и так далее), и для их обозначения использованы аббревиатуры Int. 1 или I1, Int. 2 или I2 и так далее. Соединения Примеров идентифицированы с использованием номера Примера и названия стадии, где они были получены (например, "1-A" означает Пример 1, стадия A), или с использованием только номера Примера, при этом соединение представляет собой соединение, указанное в заголовке Примера (например, "1" означает соединение, указанное в заголовке Примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные методики получения промежуточных соединений или соединений Примеров. Часто специалисты в области химического синтеза могут разрабатывать альтернативные методики получения, которые могут оказаться желательными, когда необходимо принять во внимание один фактор, или более, такой как более короткое время реакции, меньший расход исходных веществ, простота операций или выделения, более высокий выход, более продуктивный катализ, исключение токсичных реагентов, доступность специализированного оборудования и уменьшение количества линейных стадий, и так далее. Описание альтернативных методик синтеза преследует цель предоставить дополнительные возможности для получения типичных соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях определенные функциональные группы в представленных примерах и формуле изобретения могут быть заменены с использованием известных биоизостерических замещений, известных в данной области техники, например, путем замены карбоксильной группы на тетразольную или фосфатную

группировку. Запись ^1H -ЯМР-спектра осуществляли в дейтерированном диметилсульфоксиде, использовали подавление сигналов воды при обработке данных. В приведенных спектрах не скорректированы эффекты от подавления сигналов воды. Интенсивности сигналов протонов вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды (3,35 м.д.), уменьшены.

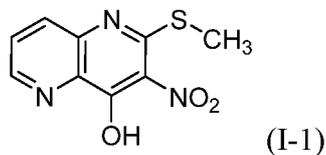
АББРЕВИАТУРЫ

	Ac	ацетил	
	безв.	безводный	
10	вод.	водный	
	аза-НОВt	7-аза-1-гидроксибензотриазол	
	Bn	бензил	
	1-ВОС-пиперазин	<i>трет</i> -бутил пиперазин-1-карбоксилат	
	Bu	бутил	
15	CV	объем колонки	
	DCE	дихлорэтан	
	ДХМ	дихлорметан	
	ДЭА	диэтиламин	
	DEA	диизопропилэтиламин (основание Хюнига)	
20	DIPEA	диизопропилэтиламин	
	DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид	
	ДМФА	диметилформаид	
	ДМСО	диметилсульфоксид	
	EA	этилацетат	
25	EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид	
	Et	этил	
	час, часы или ч	час(ы)	
30	HATU	(1-[бис(диметиламино)метилеи]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния 3-оксид, гексафторфосфат)	
	HCl	соляная кислота	
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография	

	KHMDS	калия бис(триметилсилил)амид
	ЖХ	жидкостная хроматография
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
5	М	молярный
	мМ	миллимолярный
	Me	метил
	МГц	мегагерц
	мин	минута(ы)
10	M ⁺	(M+H) ⁺
	МС	масс-спектрометрия
	н. или N	нормальный
	NaHMDS	натрия бис(триметилсилил)амид
	NBS	N-бромсукцинимид
15	нМ	наномолярный
	NMP	N-метилпирролидинон
	Ph	фенил
	PYBROP	бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат
20	RuPhos, предкатализатор	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'- диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'- бифенил)]палладий (II)
	RT или Ret-время	время удерживания
	нас.	насыщенный
25	<i>трет</i> -BuOH	третичный бутанол
	TEA	триэтиламин
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
	ТСХ	тонкослойная хроматография
30	POCl ₃	оксихлорид фосфора
	Xrphos 2-й генерации	CAS № 1310584-14-5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

2-(Метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин-4-ол



Этил 3-аминопиколинат (1,71 г, 10,29 ммоль) и (2-нитроэтен-1,1-
 5 диил)бис(метилсульфан) (1,75 г, 10,59 ммоль) смешивали без использования
 растворителя и плавил при 130°C. Через 44 часа реакцию смесь охлаждали
 до комнатной температуры и перемешивали с избытком диэтилового эфира.
 Полученное оранжевое твердое вещество собирали на фильтровальную бумагу
 (1,7 г, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.75 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 8.53 (d, J = 8.6
 10 Гц, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 5.0 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

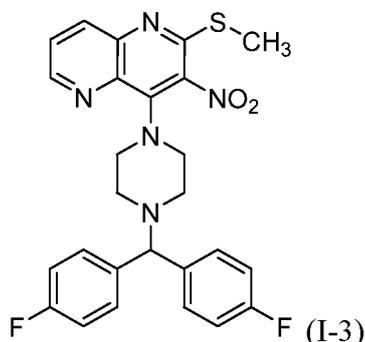
4-Хлор-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин



15 2-(Метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин-4-ол (1,5 г, 6,32 ммоль) и
 оксихлорид фосфора (8,84 мл, 95 ммоль) смешивали при комнатной температуре
 и затем нагревали с перемешиванием при 50°C в течение ночи. Затем
 реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, и медленно добавляли
 воду. Полученное оранжевое твердое вещество собирали на фильтровальную
 20 бумагу и сушили под вакуумом с выходом Промежуточного соединения 2 (1 г,
 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.06 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 8.3
 Гц, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 2.77 (s, 3H). Условия аналитической ЖХ-
 МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3,0 мкм;
 подвижная фаза А: (5:95) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;
 25 подвижная фаза В: (95:5) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;
 градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75
 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-
 МС: 3,7 минуты, 256, 258 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-
нафтиридин



5 К раствору 4-хлор-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридина (0,8 г, 3,13 ммоль) в дихлорметане (15,64 мл) добавляли 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (0,992 г, 3,44 ммоль) и триэтиламин (0,436 мл, 3,13 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Завершение реакции определяли с помощью ЖХ-МС

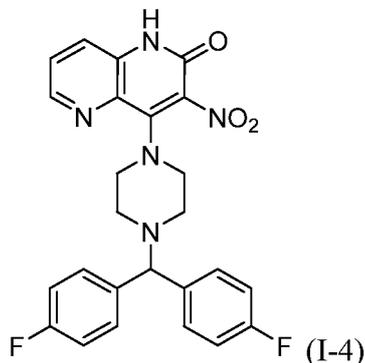
10 анализа. Растворитель удаляли путем ротационного выпаривания. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя этилацетат и гексаны, с получением продукта (0,7 г, 44%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.71 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Гц, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Гц, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.07-6.96 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.34

15 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 7H). ЖХ-МС: условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3,0 мкм; подвижная фаза А: (5:95) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75

20 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 4,1 минуты, 508 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

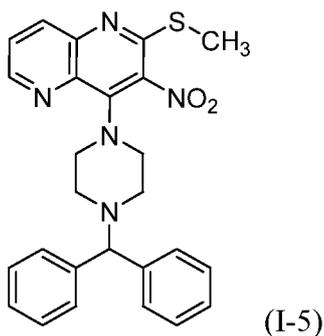


4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-
 5 нафтиридин (0,69 г, 1,359 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (13,59 мл) с
 получением желтой суспензии. Последовательно добавляли пероксид водорода
 (0,166 мл, 1,631 ммоль) и дигидрат вольфрамата натрия (0,067 г, 0,204 ммоль), и
 данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.
 Уксусную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания, и остаток
 10 хроматографировали на силикагеле 0-80% этилацетатом в гексанах. Выделяли
 белое твердое вещество (400 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.54-
 8.48 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Гц, 4H), 7.02
 (t, *J* = 8.7 Гц, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.72 (уш. s., 4H), 2.65 (d, *J* = 4.4 Гц, 4H). Условия
 аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, размер
 15 частиц 3,0 мкм; подвижная фаза А: (5:95) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной
 кислоты; подвижная фаза В: (95:5) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной
 кислоты; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в
 течение 0,75 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.
 Результаты ЖХ-МС: 3,3 минуты, 478 (M+H).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин



4-Хлор-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин (1 г, 3,91 ммоль) и 1-бензгидрилпиперазин (0,987 г, 3,91 ммоль) растворяли в дихлорметане (19,56 мл) в круглодонной колбе. Добавляли триэтиламин (0,545 мл, 3,91 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

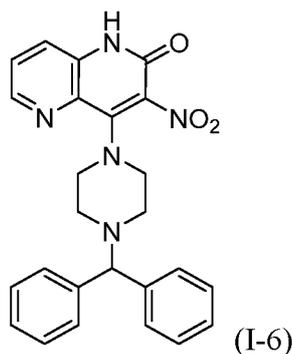
5 ЖХ-МС-анализ показывал, что реакция была завершена. Растворитель удаляли путем ротационного выпаривания. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя этилацетат и гексаны, с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 3,2 ммоль, выход: 81%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.66 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Гц, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.6

10 Гц, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Гц, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.59 (s, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3,0 мкм; подвижная фаза А: (5:95) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной

15 кислоты; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,6 минуты, 472 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6

20 4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



В круглодонной колбе 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-2-(метилтио)-3-нитро-1,5-нафтиридин (1,5 г, 3,18 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (31,8 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли пероксид водорода (0,389 мл, 3,82

25 ммоль) и затем дигидрат вольфрамата натрия (0,157 г, 0,477 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем нагревали в течение 72 часов при 30°C. ЖХ-МС-анализ показывал единственный пик, соответствующий желаемому продукту. Летучие компоненты удаляли в

условиях глубокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 3,2 ммоль, выход: 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.51 (d, $J = 4.2$ Гц, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Гц, 4H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Гц, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.51 (d, $J = 4.2$ Гц, 4H), 2.58-2.52 (m, 4H) скрытый остаточным ДМСО). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: поддержание 0% В в течение 0,5 минуты, 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 1 мл/мин. Результаты аналитической ЖХ-МС подтверждали получение указанного в заголовке соединения: 3,5 минуты, 440 (M-H), 442 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7

15 6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

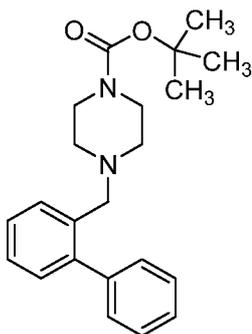


В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили 6-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (2,50 г, 8,93 ммоль) в ацетонитриле (89 мл), и добавляли DIEA (9,4 мл, 53,8 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение двух минут. После добавления DIEA реакционная смесь имела вид гомогенного раствора. К реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (3,3 мл, 35,4 ммоль), и затем добавляли бензилтриэтиламмония хлорид (2,68 г, 11,77 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи при комнатной температуре с получением темно-коричневатой гетерогенной смеси. Летучие компоненты удаляли под вакуумом с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. К остатку реакционной смеси добавляли лед и 1,5 М раствор гидроортофосфата калия, и данную смесь распределяли между дихлорметаном и хлороформом. Водную фракцию экстрагировали хлороформом. Объединенные органические экстракты промывали гидроортофосфатом калия, 1 н. HCl и затем смесью гидроортофосфата калия и солевого раствора.

Органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением коричневого твердого вещества (~ 3,1 г). Полученное твердое вещество повторно растворяли в смеси хлороформ /дихлорметан и адсорбировали на силикагель (9,8 г). Затем вещество очищали путем хроматографии (суспензия силикагеля (83 г) в 2% растворе этилацетата в дихлорметане), используя для элюирования 2% раствор этилацетата в дихлорметане. Фракции, содержащие продукт, объединяли, и удаляли под вакуумом растворитель с получением 1,922 г (72%) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (хлороформ-d) δ 7.81 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты аналитической ЖХ-МС подтверждали получение указанного в заголовке соединения: 1,3 минуты, 298, 300 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8

20 *трет*-Бутил 4-([1,1'-бифенил]-2-илметил)пиперазин-1-карбоксилат



(I-8)

2-Фенилбензилбромид (2,264 г, 9,16 ммоль) растворяли в ДМФА (70 мл). Затем добавляли 1-ВОС-пиперазин (1,717 г, 9,22 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (1,272 г, 9,20 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (21 час) при комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (1x).

Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Сушильный агент отфильтровывали, и из полученного фильтрата удаляли под вакуумом растворитель, используя роторный испаритель, с получением Промежуточного соединения 8 в виде прозрачного масла. ЖХ-МС:

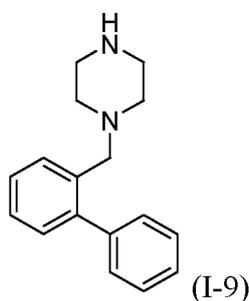
5 колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объём вводимой пробы: 1 мкл.

10 Время удерживания = 1,24 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 353,3. ¹Н ЯМР (Ацетонитрил-d₃) δ 7.51 (dd, J = 7.1, 1.6 Гц, 1H), 7.28-7.45 (m, 7H), 7.21-7.28 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9

1-([1,1'-Бифенил]-2-илметил)пиперазин, ТФУ



трет-Бутил 4-([1,1'-бифенил]-2-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (3,219 г, 9,13 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл), затем добавляли ТФУ (50,0

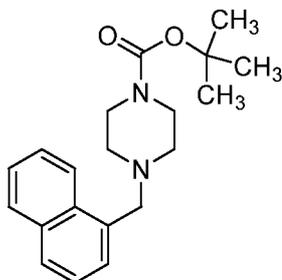
20 мл). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. К полученному продукту реакции добавляли толуол, и летучие компоненты удаляли под вакуумом, чтобы облегчить удаление избыточной ТФУ. Растворение в

25 толуоле и удаление летучих компонентов повторяли еще раз. Для превращения продукта из масла в твердое вещество добавляли этилацетат, гексаны и диэтиловый эфир с получением полужидкого бесцветного осадка. После удаления растворителей и сушки продукта под вакуумом при комнатной температуре получали Промежуточное соединение 9 в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 0,92 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 253,2. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.65 (уш. s., 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 7H), 7.20-7.32 (m, 1H), 3.67 (уш. s., 2H), 3.08 (уш. s., 4H), 2.52-2.71 (m, 4H).

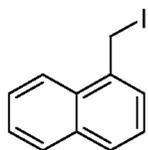
10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10

трет-Бутил 4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-карбоксилат

(I-10)

Промежуточное соединение I-10А: 1-(иодметил)нафталин



(I-10A)

15

1-(Хлорметил)нафталин (1,5 г, 8,49 ммоль) растворяли в ацетоне (54 мл). К данной реакционной смеси добавляли иодид натрия (1,52 г, 10,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 1,25 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite). Из полученного фильтрата удаляли с использованием роторного испарителя растворитель. Полученный продукт реакции растворяли в диэтиловым эфире и фильтровали через другую подушку диатомовой земли (Celite) для удаления оставшихся солей. Растворитель снова удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением 2,25 г 1-(иодметил)нафталина в виде твердого вещества янтарного цвета. Оценка чистоты с помощью ЯМР давала значение 80-85%. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.16-8.13 (m, 1.0H), 7.99 (d, J =

25

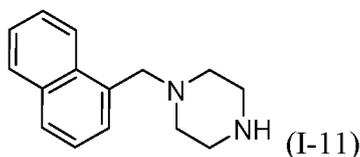
8.2 Гц, 1.0H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Гц, 1.0H), 7.74-7.71 (m, 1.2H), 7.70-7.66 (m, 1.2H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Гц, 1.1H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 7.2$ Гц, 1.0H), 5.13 (s, 2.0H).

Промежуточное соединение 10

5 1-(Иодметил)нафталин (2,248 г, 8,39 ммоль) растворяли в ДМФА (70 мл) и 1-ВОС-пиперазине (1,586 г, 8,52 ммоль). Добавляли карбонат калия (1,164 г, 8,42 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя, и остаток реакционной смеси
10 распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт промывали последовательно смесью воды и солевого раствора, и затем только солевым раствором. Затем органический экстракт сушили над сульфатом магния. Сушильный агент отфильтровывали, и растворитель удаляли под вакуумом с получением оранжевого масла. Полученное
15 оранжевое масло очищали путем хроматографии на силикагелевой колонке, используя для элюирования градиент 0–10% этилацетата в дихлорметане. Фракции очищенного продукта объединяли с получением 2,46 г *трет*-бутил 4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН C18 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 0,88 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные
25 массы: 327,2. ^1H ЯМР (Ацетонитрил- d_3) δ 8.28-8.35 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.34-2.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11

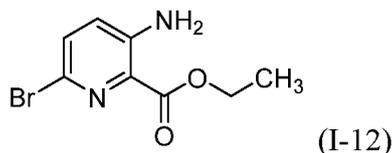
30 1-(Нафталин-1-илметил)пиперазин



трет-Бутил 4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (2,41 г, 7,38 ммоль) растворяли в дихлорметане (37 мл). Затем добавляли ТФУ (37,0 мл). Реакционный сосуд закрывали в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли толуол (70 мл), и летучие компоненты удаляли под вакуумом. К данной смеси добавляли дихлорметан и толуол. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, чтобы облегчить удаление избыточной ТФУ. Желаемый продукт получали в виде твердого вещества кремово-бежевого цвета. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН С18 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 0,68 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 227,1. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.73 (уш. s., 2H), 8.28 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.87-8.06 (m, 2H), 7.39-7.69 (m, 4H), 4.26 (уш. s., 2H), 3.17 (уш. s., 4H), 2.91 (уш. s., 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12

Этил 3-амино-6-бромпиридинат

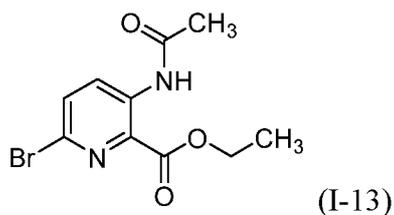


Этил 3-аминопиридинат (8,0 г, 48,1 ммоль) суспендировали в воде (66 мл) в трёхгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл, оснащенной механической мешалкой, капельной воронкой и температурным зондом с термопарой. Медленно добавляли серную кислоту (1,7 мл, 31,9 ммоль) и уксусную кислоту (3,31 мл, 57,8 ммоль), погрузив колбу в водяную баню комнатной температуры, чтобы поддерживать температуру. Затем к реакционной смеси добавляли, раствор брома (2,5 мл, 48,5 ммоль) в уксусной кислоте (17,5 мл, 306 ммоль) в течение 15 минут при температуре окружающей среды с интенсивным перемешиванием, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 23°C. Водяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Данную реакционную суспензию фильтровали и промывали небольшим количеством воды, и затем сушили под вакуумом при

комнатной температуре с получением 9,305 г Промежуточного соединения 12 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,94 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 245,0. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.44 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.88 (уш. s., 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13

Этил 3-ацетиламино-6-бромпиридин-2-карбоксилат



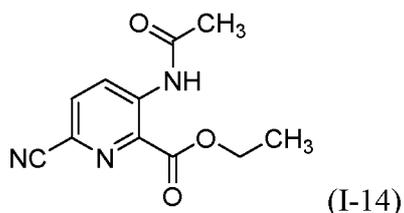
Этил 3-амино-6-бромпиридин-2-карбоксилат (1,31 г, 5,35 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл), и затем добавляли уксусный ангидрид (1,6 мл, 16,96 ммоль). Данная реакционная смесь представляла собой суспензию/неполный раствор. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до температуры дефлегмации. Реакционная смесь становилась гомогенной в течение 15 минут. Реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 4 часов. Летучие компоненты реакционной смеси удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя. К остатку реакционной смеси добавляли небольшое количество этилацетата, и собирали путем фильтрования почти бесцветное твердое вещество, которое сушили под вакуумом с получением 787 мг Промежуточного соединения 13. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,98 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 287,0. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10.40 (s, 1H),

8.32 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H). Удаление растворителя из фильтрата дополнительно давало 695 мг продукта (чистота: 87%).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14

Этил 3-ацетиамидо-6-цианопиколинат



В пробирку для микроволновой печи (Biotage) объемом 2,5 мл вносили цианид меди (I) (86 мг, 0,960 ммоль) и этил 3-ацетиамидо-6-бромпиколинат (200 мг, 0,697 ммоль), и затем добавляли *N,N*-диметилформамид (3,5 мл). Добавляли якорь магнитной мешалки, и пробирку закрывали в атмосфере азота. Данную реакционную смесь нагревали до 200°C в течение 8 минут в микроволновом синтезаторе Biotage Initiator в режиме нормальной адсорбции. Затем реакционную смесь переносили в круглодонную колбу, и растворитель удаляли под вакуумом с использованием системы, состоящей из вакуумного насоса и роторного испарителя. Полученный коричневый остаток растирали с этилацетатом (25 мл), содержащим ДХМ, и полученную суспензию фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite). Из фильтрата удаляли растворитель с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (102 мг). Данный неочищенный продукт очищали на системе Biotage Isolera One с использованием силикагелевого картриджа Isco RediSep (4 г) и элюирования градиентом 1–10% этилацетата в дихлорметане. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли, и растворитель удаляли под вакуумом с получением 84 мг чистого продукта в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,92 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 234,1. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10.67 (s, 1H),

30

20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 17,9 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 99%. Для

5 определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;

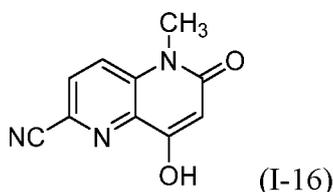
10 температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты: время удерживания = 1,11 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 248,0. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;

15 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,01 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H];

20 измеренные массы: 248,0

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16

8-Гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



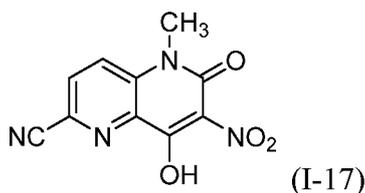
25 В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили бис(триметилсилил)амид калия (KHMDS) (3,0 мл, 1,500 ммоль) в 0,5 М толуоле. Колбу помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C. К раствору KHMDS добавляли через канюлю в течение приблизительно 23 минут раствор этил 6-циано-3-(N-метилацетамидо)пиколината (333 мг, 1,347 ммоль) в ТГФ (13,5 мл). Данную

30 реакцию смесь выдерживали при -78°C в течение 20 мин, затем баню с сухим льдом удаляли, и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры в

течение 1,25 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку, и добавляли дополнительную порцию этилацетата. Реакционную смесь мягко встряхивали и затем разделяли, собирая водную фазу в маленькую колбу Эрленмейера. Водную фазу (~20 мл) подкисляли с использованием 1,6 мл 1 н. раствора соляной кислоты. Мелкозернистый желтый осадок собирали путем фильтрования, промывали деионизированной водой (~2 мл) и сушили под вакуумом при комнатной температуре с получением 229 мг Промежуточного соединения 16 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,68 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 202,1. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 11.51 (уш. s., 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.54 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17

8-Гидрокси-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



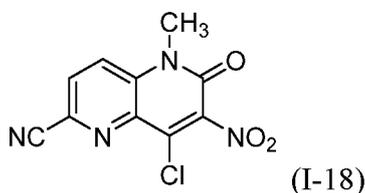
В пробирку объемом 2 драхмы, содержащую 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (227 мг, 1,128 ммоль), добавляли уксусную кислоту (2,8 мл), перемешивали, и медленно добавляли азотную кислоту (0,151 мл, 3,39 ммоль). Данную смесь оставляли перемешиваться приблизительно в течение одной минуты, затем пробирку закрывали крышкой, и смесь нагревали до 100°C в течение 18 минут. Реакционная смесь становилась гомогенной приблизительно через 3 минуты после выдерживания при 100°C. Смесь охлаждали, затем помещали в ледяную баню, и затем образовавшийся желтый осадок собирали путем фильтрования и промывали холодным этанолом (2 x 0,5 мл). Данный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (202 мг) в виде желтого твердого

вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,67 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 247,1. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.30-8.38 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 3.59 (s, 3H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18

8-Хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



15

20

25

30

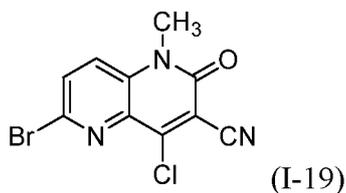
В пробирку объемом 2 драхмы, содержащую 8-гидрокси-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (192 мг, 0,780 ммоль), добавляли якорь магнитной мешалки и ацетонитрил (3,1 мл). Затем к полученной суспензии добавляли DIEA (0,272 мл, 1,560 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1-2 минут, пока реакционная смесь не приобретала вид гомогенного желтого раствора. К реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (0,131 мл, 1,404 ммоль). Пробирку закрывали крышкой в атмосфере азота с подачей газа через масляный барботёр. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре, затем к реакционной смеси добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (200 мг, 0,878 ммоль). Пробирку закрывали крышкой в атмосфере азота, погружали в масляную баню (65°C) и нагревали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали, и из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Остаток реакционной смеси растворяли в этилацетате, вливали в химический стакан, содержащий лед (~10 мл), и затем переносили в делительную воронку. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно 1,5 М раствором K₂HPO₄, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали, и

растворитель удаляли под вакуумом с получением 204 мг коричневатого кристаллического твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,01 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 265,0 (слабая ионизация). ¹Н ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 19

6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



6-Бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-

15 карбонитрил (2,50 г, 8,93 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (89 мл). Затем добавляли DIEA (9,4 мл, 53,8 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение двух минут. К реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃) (3,3 мл, 35,4 ммоль), и затем добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (2,68 г, 11,77 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в

20 течение 18 часов при комнатной температуре. Затем из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. К остатку реакционной смеси добавляли лед, затем добавляли 1,5 М раствор гидроортофосфата калия. Затем добавляли дихлорметан и хлороформ. Данную смесь переносили в

25 делительную воронку для смешивания и разделения водной и органической фаз. Водную фазу экстрагировали хлороформом. Органические экстракты объединяли и последовательно промывали 1,5 М раствором гидроортофосфата калия, 1 н. раствором соляной кислоты и смесью гидроортофосфата калия и солевого раствора. Органический экстракт сушили над сульфатом натрия, затем

30 фильтровали, и из фильтрата удаляли под вакуумом растворители с получением коричневого твердого вещества. Данный продукт очищали, используя

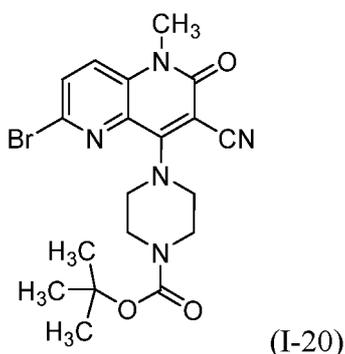
колоночную хроматографию на силикагеле с элюированием 2% этилацетатом в дихлорметане. Фракции, содержащие чистый продукт, согласно ТСХ-анализу, объединяли, и удаляли под вакуумом растворитель с получением указанного в заголовке соединения (1,684 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС:

5 колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл.

10 Время удерживания = 1,29 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 298,1. ¹Н ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1Н), 7.66 (d, J = 9.0 Гц, 1Н), 3.75 (s, 3Н).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20

15 *трет*-Бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (545 мг, 1,826 ммоль) растворяли в ДМФА (18 мл). Затем добавляли 1-ВОС-

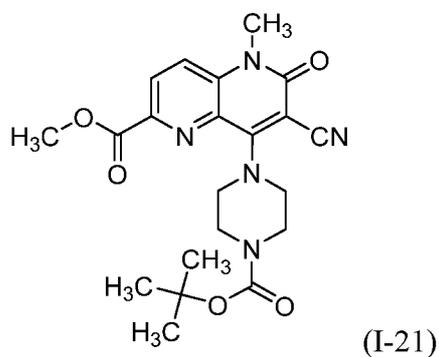
20 пиперазин (354 мг, 1,901 ммоль) и карбонат калия (381 мг, 2,76 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Приблизительно через 1 час реакционная смесь становилась гетерогенной и превращалась в суспензию. Данную суспензию перемешивали в течение 5,5 часа. Согласно ВЭЖХ-анализу реакция была завершена на 99%. К реакционной смеси

25 добавляли ДМФА (9 мл), и данную смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавляли этилацетат и 1,0 М гидроортофосфат калия (рН~4,5). Добавляли ТГФ. Данную смесь помещали в делительную воронку, и спускали некоторую часть водной фазы, оставшуюся смесь фильтровали через воронку Бюхнера, и

полученный осадок на фильтре промывали деионизированной водой. Данный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (307 мг) в виде желтого твердого вещества. Из фильтрата получали дополнительное количество продукта. К фильтрату добавляли этилацетат и ТГФ для повторного растворения вещества, которое выпало в осадок из-за уменьшения количества растворителя под вакуумом. Органическую фазу промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Сушильный агент отфильтровывали, и растворители удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением дополнительного количества (492 мг) продукта. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7.94-8.00 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, $J = 4.4$ Гц, 4H), 3.54-3.62 (m, $J = 4.3$ Гц, 4H), 3.52 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21

15 Метил 8-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат

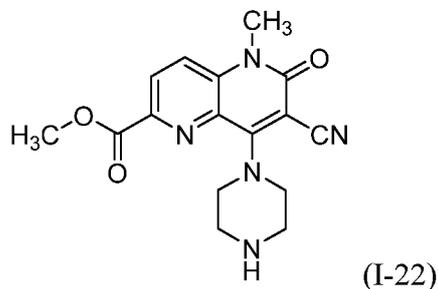


В пробирку объемом две драхмы, оснащенную крышкой с диафрагмой, вносили ацетат палладия (II) (1,502 мг, 6,69 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (7,42 мг, 0,013 ммоль) и *трет*-бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (30 мг, 0,067 ммоль). В пробирку добавляли ДМФА (1,1 мл) (барботированный азотом в течение 30 минут). Пробирку обезгаживали и затем заполняли окисью углерода из баллона (10x) через иглу и 3-ходовой клапан, затем добавляли метанол (0,46 мл). Данную реакционную смесь нагревали в течение 1 часа при 60°C. Затем добавляли триэтиламин (0,020 мл, 0,143 ммоль). Нагревание реакционной смеси при 60°C в атмосфере окиси углерода (1 ат.) продолжали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через

шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 428,11; время удерживания: 1,65 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,13; время удерживания: 1,69 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, могут быть искажены и не корректировались: ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.60-3.70 (m, $J = 3.7$ Гц, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22

Метил 7-циано-5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат, HCl



5 В пробирку объемом 2 драхмы, содержащую метил 8-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат (109 мг, 0,255 ммоль) добавляли диоксан (1,5 мл). Данную смесь нагревали для растворения твердых веществ. Затем смесь охлаждали, что приводило к выпадению осадка, и затем добавляли 3 мл 4 н.

10 раствора HCl в диоксане. Пробирку закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,45 часа при комнатной температуре. Мониторинг реакции с использованием ВЭЖХ показывал, что реакция была завершена. Реакционную смесь переносили в круглодонную колбу. Летучие компоненты удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя. Полученное

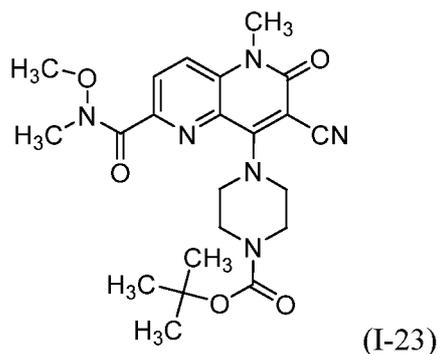
15 вещество сушили под вакуумом при комнатной температуре с выходом 94 мг продукта в виде светло-розового твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity VEN 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут,

20 затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 0,812 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 328,2. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 9.22-9.43 (m, 2H), 8.30 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.01-4.15 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (уш. s., 4H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23

трет-Бутил 4-(3-циано-6-(метокси(метил)карбамоил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

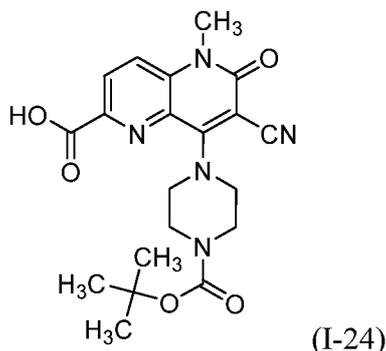


В пробирку объемом две драхмы, оснащенную крышкой с диафрагмой, вносили ацетат палладия (II) (1,5 мг, 6,68 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (3,9 мг, 6,74 мкмоль), *трет*-бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (30 мг, 0,067 ммоль) и *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (10,2 мг, 0,105 ммоль). Добавляли ДМФА (1,0 мл) (барботированный азотом в течение 30 минут), и пробирку обезгаживали и затем заполняли окисью углерода из баллона (10х) через иглу и 3-ходовой клапан. Затем к реакционной смеси добавляли триэтиламин (30 мкл, 0,215 ммоль). Реакционную смесь нагревали в масляной бане (60°C) и перемешивали в атмосфере окиси углерода (1 ат.; давление баллона) в течение 18 часов. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 457,12; время удерживания: 1,48 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 457,15; время удерживания: 1,59 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными в данном анализе. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.08 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.79-3.88 (m, J = 4.8 Гц, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.53-3.59 (m, 6H), 3.31 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24

8-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота



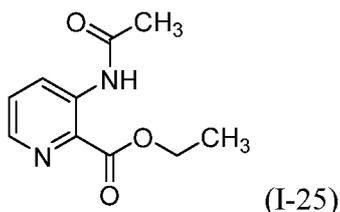
Промежуточное соединение 24 выделяли в качестве побочного продукта реакции для получения предыдущего продукта, *трет*-бутил 4-(3-циано-6-(метокси(метил)карбамоил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата. Данное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода

образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; RT: 1,5; наблюдаемые аддукты: [M+Na]; измеренные массы: 436,05. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.21 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.87 (уш. s, 4H), 3.62 (уш. s, 2H), 3.54 (s, 1H), 1.43 (s, 9H).

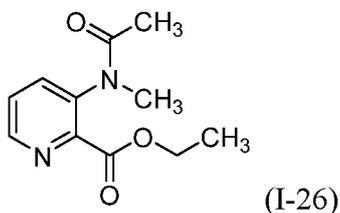
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25

Этил 3-ацетамидопиколинат



Этил 3-аминопиколинат (5,0 г, 30,1 ммоль) растворяли в ТГФ (35 мл) с нагреванием. Затем к реакционной смеси добавляли уксусный ангидрид (13 мл, 138 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до температуры дефлегмации в течение 3 часов. Затем реакционную смесь охлаждали, и удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Полученный бесцветный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с выходом указанного в заголовке соединения (6,228 г). ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,85 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 209,1. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10.35 (уш. s, 1H), 8.33-8.40 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Гц, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26

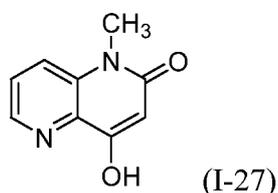
Этил 3-(*N*-метилацетидамо)пиколинат

Этил 3-ацетидамопиколинат (1,0 г, 4,80 ммоль) растворяли в ДМФА (48,0
 5 мл). Добавляли карбонат цезия (2,191 г, 6,72 ммоль), и затем добавляли иодистый
 метил (0,480 мл, 7,68 ммоль). Пробирку с реакционной смесью закрывали
 крышкой, и реакционную смесь перемешивали в течение 2,25 часа при комнатной
 температуре. Летучие компоненты удаляли под вакуумом с использованием
 системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. Остаток
 10 распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната
 натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты
 объединяли и промывали последовательно насыщенным водным раствором
 бикарбоната натрия, затем соевым раствором. Органический экстракт сушили
 над сульфатом магния, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом с
 15 использованием роторного испарителя. Указанное в заголовке соединение
 получали в виде светло-коричневого твердого вещества (891 мг). ЖХ-МС:
 колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
 подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза
 В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C;
 20 градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5
 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время
 удерживания = 0,80 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы:
 223,1. ¹Н ЯМР (Ацетонитрил-d₃) δ 8.47-8.70 (m, 1H), 7.66-7.88 (m, 1H), 7.50-7.65
 (m, 1H), 4.24-4.41 (m, 2H), 3.04-3.38 (m, 3H), 1.69 (s, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 27

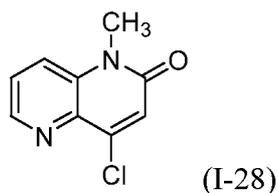
4-Гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



В круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере азота вносили раствор KHMDS (4,1 мл, 4,10 ммоль) в ТГФ (1,0 М), и охлаждали до -78°C . Затем добавляли в течение 26 минут раствор этил 3-(*N*-метилацетидамо)пиколината (805 мг, 3,62 ммоль) в ТГФ (36,5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение одного часа. Колбу извлекали из бани с сухим льдом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с перемешиванием в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и 30 мл деионизированной воды, затем реакционную смесь переносили в делительную воронку и мягко встряхивали. Водную фазу отделяли и переносили в колбу Эрленмейера, подкисляли путем добавления 1 н. раствора соляной кислоты (4,1 мл, 4,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрования с использованием воронки Бюхнера. pH фильтрата, измеренный с использованием pH-индикаторной полоски, составлял приблизительно 4. Полученный бесцветный осадок сушили под вакуумом при комнатной температуре с выходом 531 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C ; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,56 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 177,0. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 10.97 (уш. s., 1H), 8.51 (dd, *J* = 4.3, 1.0 Гц, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Гц, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28

4-Хлор-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

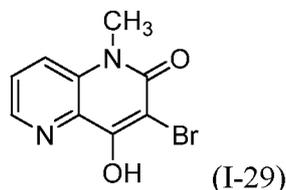


Получали суспензию 4-гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (100 мг, 0,568 ммоль) в ацетонитриле (2,8 мл). К данной суспензии добавляли оксихлорид фосфора (0,423 мл, 4,54 ммоль). Реакционный сосуд закрывали

крышкой в атмосфере азота и нагревали при 80°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и анализировали с использованием ВЭЖХ. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество оксихлорида фосфора (0,2 мл, 2,146 ммоль), и реакционный сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота и нагревали до 80°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали, и летучие компоненты удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя. Остаток реакционной смеси распределяли между этилацетатом и 1,5 М водным раствором K₂HPO₄. Водную фазу (pH ~7, согласно показанию pH-индикаторной полоски) подщелачивали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Затем органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали, и удаляли под вакуумом растворитель с получением 138 мг продукта. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 мм x 50, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,69 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 194,9. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8.64 (dd, J = 4.4, 1.3 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.3 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 4.3 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.63 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29

3-Бром-4-гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

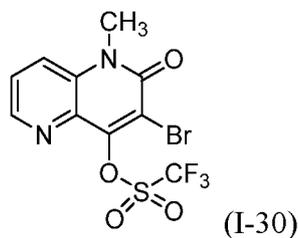


4-Гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (500 мг, 2,84 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл), и затем добавляли NBS (535 мг, 3,01 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя, и к

неочищенному продукту реакции добавляли 8 мл деионизированной воды. Данную суспензию перемешивали путем вращения реакционного сосуда и обрабатывали ультразвуком (пульсами длительностью 5-10 секунд), затем фильтровали через воронку Бюхнера, и промывали деионизированной водой
 5 (трижды порциями по 8-10 мл). Полученный бесцветный продукт сушили под вакуумом с выходом 681 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity BEH C18 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент:
 10 от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Результаты: время удерживания = 0,64 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 254,9. ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 11.86 (уш. s., 1H), 8.57 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5,
 15 4.4 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30

3-Бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат

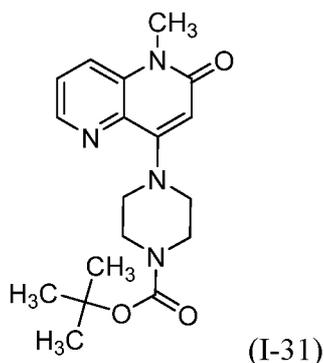


20 3-Бром-4-гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (200 мг, 0,784 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), содержащем DIEA (0,548 мл, 3,14 ммоль), при комнатной температуре. Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси медленно с помощью шприца (по каплям) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,265 мл,
 25 1,568 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры в течение 40 минут и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли летучие компоненты с использованием роторного испарителя, и затем неочищенную реакционную смесь распределяли между этилацетатом и 1,5
 30 М раствором гидроортофосфата калия. Водную фазу экстрагировали

этилацетатом, и органические экстракты объединяли и последовательно промывали 1,5 М раствором гидроортофосфата калия и солевым раствором. Затем органический экстракт сушили над сульфатом магния, затем фильтровали, и из фильтрата удаляли летучие компоненты, используя роторный испаритель, с
 5 получением неочищенного продукта в виде темно-коричневого аморфного твердого вещества. Чистота данного неочищенного продукта составляла приблизительно 78%, как было установлено путем ЖХ-МС-анализа с регистрацией на длине волны УФ 220 нм. Полученный неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity
 10 ВЕН С18 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Результаты: время удерживания = 1,01 мин;
 15 наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 386,9.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31

трет-Бутил 4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

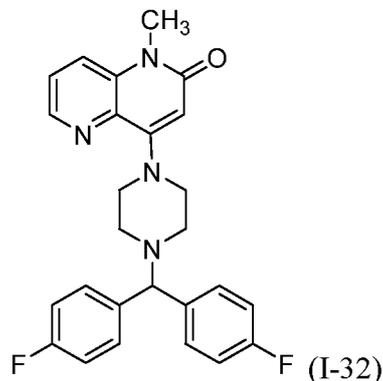


20 4-Хлор-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (15 мг, 0,077 ммоль) растворяли в ДМФА (0,7 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-ВОС-пиперазин (27,7 мг, 0,149 ммоль), и полученную смесь перемешивали до растворения 1-ВОС-пиперазина, затем добавляли карбонат калия (19,2 мг, 0,139 ммоль). Реакционный
 25 сосуд закрывали крышкой в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали в течение 16,5 часа при 85°C. ЖХ-МС анализ реакционной смеси показывал 45%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. Реакционную смесь снова помещали в атмосферу азота и нагревали до 85°C в течение 71 часов. Затем

реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом (1 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 99,1%; RT: 1,61; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 345,18). Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 99,2%; RT: 1,48; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 345,18). Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8.49 (dd, *J* = 4.2, 1.3 Гц, 1H), 7.86-8.04 (m, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 32

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



4-Хлор-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (12,3 мг, 0,063 ммоль)

5 растворяли в ДМФА (632 мкл) до получения раствора. Затем добавляли 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (22,9 мг, 0,079 ммоль) и карбонат калия (18,7 мг, 0,135 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в течение 18 часов при 80°C. ВЭЖХ-анализ показывал приблизительно 50%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. К реакционной

10 смеси добавляли карбонат калия (8,2 мг, 0,059 ммоль). Реакционную смесь закрывали в атмосфере азота и нагревали в течение 19 часа при 85°C. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;

15 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 21,1 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа,

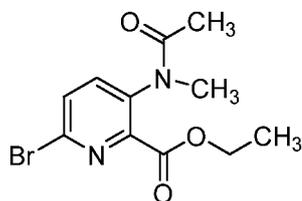
20 составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;

25 температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,42 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 447,1. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 2,25 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 447,1. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.42 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 4.4 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Гц, 4H), 7.14 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.51 (s, 2H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 33

Этил 6-бром-3-(*N*-метилацетамидо)пиколинат



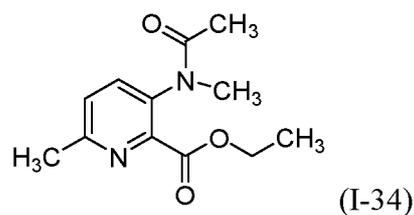
Этил 3-ацетамидо-6-бромпиколинат (5 г, 17,41 ммоль) растворяли в ДМФА (100 мл) до получения раствора. Затем добавляли карбонат цезия (8,15 г, 25,01 ммоль) и иодистый метил (1,75 мл, 28,0 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 2 часов и 40 минут при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. К остатку

реакционной смеси добавляли этилацетат и ДХМ вместе с хлороформом и толуолом. Данную смесь фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite) для удаления солей. Растворители снова удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя. Остаток реакционной смеси повторно растворяли в хлороформе и толуоле и фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite) для удаления все еще присутствующего следового количества нерастворенных веществ. После удаления растворителей под вакуумом получали 5,35 г желаемого продукта в виде оранжевого масла. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 1,07 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 301,1. В спектре протонного ЯМР присутствовали характерные признаки, указывающие на ограниченное вращение вокруг химической связи (ротамеры); ¹Н ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.72 (d, J = 8.4 Гц, 0.8Н), 7.66 (d, J = 8.4 Гц, 0.2Н), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 0.8Н), 7.45 (d, J = 8.4 Гц, 0.2Н), 4.50-4.36 (m, 2.0Н), 3.37 (s, 0.6Н), 3.19 (s, 2.4Н), 2.24 (s, 0.6Н), 1.82 (s, 2.5Н), 1.43-1.36 (m, 3.1Н).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34

Этил 6-метил-3-(N-метилацетамидо)пиколинат



Этил 6-бром-3-(N-метилацетамидо)пиколинат (3,01 г, 10,00 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл). Данный раствор барботировали азотом в течение 20 минут, и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (235 мг, 0,203 ммоль). Свободный объем над реакционной смесью продували азотом, и добавляли через шприц диметилцинк (12 мл, 12,00 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в атмосфере азота в течение 2 часов при 70°C. Затем реакционную смесь охлаждали и переносили в колбу Эрленмейера объемом 500 мл, содержащую якорь магнитной мешалки. Добавляли этилацетат, и медленно, с

30

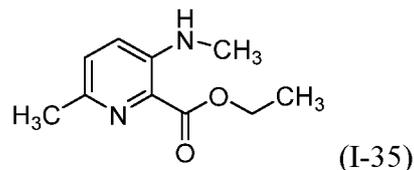
перемешиванием, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли от водной фазы, затем промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Сушильный агент отделяли
5 фильтрованием от органического экстракта, и растворитель удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением 2,23 г продукта в виде желтого масла. Данный неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже Isco Redi-sep (80 г), используя для элюирования градиент 20%–50% этилацетата в дихлорметане. Фракции, содержащие желаемый продукт согласно ТСХ анализу, объединяли, и удаляли под вакуумом растворитель с получением
10 указанного в заголовке соединения (1,937 г) в виде бледно-желтого масла. Чистота данного продукта составляла приблизительно 92% согласно ВЭЖХ-анализу с регистрацией на длине волны УФ 220 нм. Аналитически чистый образец очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:
15 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
20 продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем
25 поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 237,17; время удерживания: 1,05 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
30 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 237,18; время удерживания:

1,01 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Гц, 0.8H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Гц, 0.2H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Гц, 0.8H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Гц, 0.2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Гц, 1.6H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Гц, 0.4H), 3.29 (s, 0.6H), 3.04 (s, 2.4H), 2.55 (s, 2.4H), 2.12 (s, 0.6H), 1.66 (s, 2.4H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Гц, 3.0H).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35

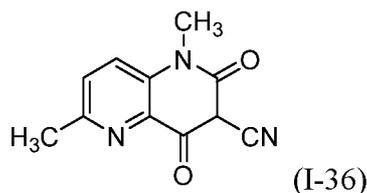
Этил 6-метил-3-(метиламино)пиколинат



К раствору этил 6-метил-3-(*N*-метилацетамидо)пиколината (1 г, 3,68
 10 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли HCl (1,841 мл, 22,09 ммоль). Данную
 реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C. Растворители
 удаляли под вакуумом, полученный остаток растворяли в воде (10 мл),
 подщелачивали путем добавления 10% NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали с
 помощью ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали с
 15 использованием 10% NaHCO₃ (20 мл), воды (20 мл) и солевого раствора (20 мл).
 Органическую фракцию сушили над сульфатом натрия и концентрировали с
 получением неочищенного продукта (0,8 г). Данный неочищенный продукт
 очищали путем хроматографии на колонке с силикагелем (12 г), используя 40%
 этилацетат в петролейном эфире, с выделением желаемого продукта (0,5 г, 2,55
 20 ммоль, выход: 69,2%). ^1H ЯМР (Ацетонитрил- d_3) δ 7.38 (уш. s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$
 Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.87 (d, $J = 5.2$ Гц, 3H),
 2.36 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36

25 1,6-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



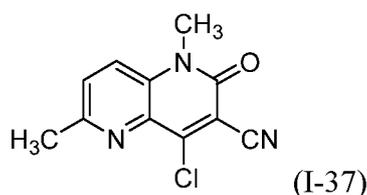
К раствору этил 6-метил-3-(метиламино)пиколината (3,0 г, 15,45 ммоль), 2-
 цианоксусной кислоты (1,445 г, 16,99 ммоль) и PУВРОР (7,20 г, 15,45 ммоль) в
 дихлорметане (77 мл) добавляли триэтиламин (5,40 мл, 30,9 ммоль). Данную

реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и затем соевым раствором (30 мл), и органический слой сушили (сульфатом натрия), фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт растворяли в минимальном количестве дихлорметана и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле. Хроматографическую колонку предварительно уравнивали смесью 1% ТЕА/5% ЭА/94% гексаны (94:5:1 (об./об.) гексан/этилацетат и 1% ТЕА), и в результате элюирования ступенчатым градиентом: 20-100% этилацетат/гексан/1% ТЕА и затем 0-20% (об./об.) метанол в дихлорметане с 1% ТЕА, получали чистое соединение. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли, концентрировали на роторном испарителе и сушили в условиях глубокого вакуума с получением бледно-желтого твердого вещества (6 г). Полученное твердое вещество повторно растворяли в ДХМ и промывали 1 н. раствором NaOH . После встряхивания данной смеси выпадало в осадок белое твердое вещество. Данное твердое вещество выделяли из смеси путем фильтрации и сушили под вакуумом с получением 1,6-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (3,1 г, 14,40 ммоль, выход: 93%). ЖХ-МС: Методика S1; RT 1,027, M^{+1} 216. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.87-7.73 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37

4-Хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Суспензию 4-гидрокси-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (600 мг, 2,79 ммоль) растворяли в POCl_3 (2,86 мл, 30,7 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 120°C . Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в 1 н. раствор NaOH (20 мл), охлажденный до 0°C . Выпавшее из раствора твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом в течение ночи с получением 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (400 мг, 1,712 ммоль, выход: 61,4%).

30

ЖХ-МС: Методика S1; RT 1,274, M⁺ 262. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.25-8.04 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 38

5 4-Гидрокси-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К 1,0 М раствору NaHMDS (9 мл, 9,00 ммоль) в ТГФ при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям через канюлю в течение 50 минут с перемешиванием на магнитной мешалке раствор этил 6-метил-3-(N-метилацетамидо)пиколината (1,825 г, 7,51 ммоль) в ТГФ (60 мл). Данную реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 70 минут при -78°C, затем холодную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и затем 45 мл деионизированной воды. Данную смесь переносили в делительную воронку, взбалтывали, и водный слой отделяли и переносили в колбу Эрленмейера. Водный слой подкисляли путем добавления при перемешивании 1,0 н. раствора соляной кислоты (9,0 мл, 9,00 ммоль). Данный водный раствор перемешивали в течение нескольких минут, из водной смеси (рН 4, измеренный с использованием рН-индикаторной полоски) осаждался продукт в виде 10 оранжевого твердого вещества. Данный оранжевый продукт собирали путем фильтрования с использованием воронки Бюхнера и промывали очень небольшим количеством деионизированной воды. Полученный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с выходом 840 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters 25 Acquity VEN 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время 30 удерживания = 1,12 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы:

191,2. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10.67 (уш. s., 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 39

5 4-Хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



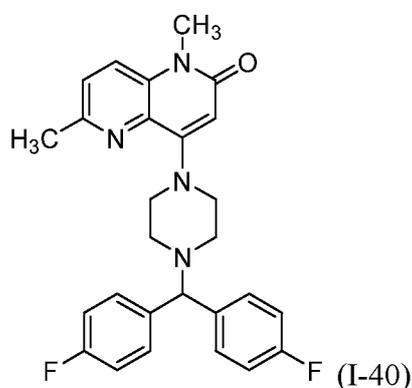
4-Гидрокси-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (54,5 мг, 0,287 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1,3 мл) в пробирке объемом 2 драхмы, рассчитанной на высокое давление и оснащенной герметичной крышкой. Затем добавляли POCl_3 (0,3 мл, 3,22 ммоль) и якорь магнитной мешалки. Пробирку закрывали крышкой в атмосфере азота, и реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 80°C . ЖХ-МС анализ реакционной смеси показывал приблизительно 40%-ное превращение. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 80°C дополнительно в течение 2 часов. Реакцию останавливали путем добавления льда и затем этилацетата. Смесь переносили в делительную воронку, добавляли дополнительную порцию этилацетата, и промывали 1,5 М раствором гидроортофосфата калия. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали последовательно небольшим количеством 1,5 М раствора гидроортофосфата калия и соевым раствором.

20 Полученный органический экстракт сушили над сульфатом магния, затем сушильный агент отфильтровывали, и из фильтрата удаляли под вакуумом растворитель, используя роторный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (51 мг) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C ; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 0,99 мин; наблюдаемые аддукты: $[\text{M}+\text{H}]$; измеренные массы: 209,3. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d) δ 7.64 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

25
30

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 40

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-
2(1*H*)-он



5

В рассчитанную на высокое давление пробирку объемом 20 мл, содержащую предкатализатор 2-го поколения RuPhos (27,9 мг, 0,036 ммоль), 4-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (150 мг, 0,719 ммоль), 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (249 мг, 0,863 ммоль) и карбонат цезия (703 мг, 2,157 ммоль), добавляли 7,1 мл растворителя (DMA/*tert*-BuOH; 1:4). Реакционную пробирку закрывали крышкой в атмосфере азота и погружали в масляную баню при 70°C. Температуру бани увеличивали до 90°C. Реакционную смесь нагревали в течение 18 часов при 90°C. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. К реакционной смеси добавляли хлороформ и дихлорметан, и данную смесь нагревали с перемешиванием на вихревой мешалке и затем фильтровали через ватмановский автономный (autovial) фильтр (размер пор 0,45 мкм) с использованием в качестве префильтра подушки диатомовой земли (Celite). Из фильтрата удаляли растворитель с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Данный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя для элюирования 15%-ный этилацетат в дихлорметане. Фракции, содержащие чистый продукт, согласно ТСХ-анализу, объединяли, и растворитель удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением 290 мг продукта в виде оранжевого масла. После удаления под вакуумом растворителя получали продукт (217 мг) в виде бледно-желтой пены. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity VEN 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с

10

15

20

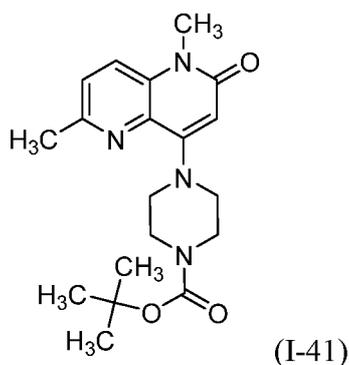
25

0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 1,18 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 461,3. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2 мм x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 3,61 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 461,2. ¹H ЯМР (Хлороформ-d) δ 7.56 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.97-7.03 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (уш. s., 4H), 2.63 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 2.57 (s, 3H).

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 41

трет-Бутил 4-(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



20 В пробирку объемом 30 мл, содержащую предкатализатор 2-го поколения RuPhos (46,5 мг, 0,060 ммоль), 1-ВОС-пиперазин (268 мг, 1,438 ммоль) и 4-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (250 мг, 1,198 ммоль), добавляли карбонат цезия (1171 мг, 3,59 ммоль) и якорь магнитной мешалки. К данной реакционной смеси добавляли 12 мл смеси *трет*-бутанол/диметилацетамид (4:1). Пробирку
25 закрывали крышкой в атмосфере азота и погружали в масляную баню (75°C). Температуру бани увеличивали до 90°C. Реакционную смесь нагревали в течение 19 часов при 90°C. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite) для удаления солей и промывали

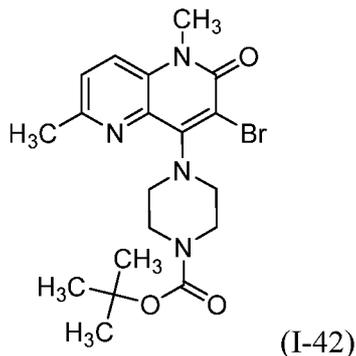
дихлорметаном. Из фильтрата удаляли под вакуумом летучие компоненты, используя роторный испаритель, с получением неочищенного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Неочищенную реакционную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле, используя для элюирования 70%-ный этилацетат в дихлорметане. Фракции, содержащие чистый продукт, согласно ТСХ-анализу, объединяли, и растворитель удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением 304 мг оранжевого твердого вещества. Согласно ЖХ-МС-анализу чистота продукта после хроматографической очистки составляла 70%. Аналитически чистый образец получали в результате дополнительной очистки путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-65% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,69 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 359,2. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,68 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 359,2. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными: ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7.84 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J =$

8.4 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). Остаток смеси, содержащей продукт реакции, подвергали бромированию и очищали на данной стадии.

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 42

трет-Бутил 4-(3-бром-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-(1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-

10 ил)пиперазин-1-карбоксилат (575 мг, 1,364 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл) до получения раствора. Данную реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота, добавляли NBS (270 мг, 1,517 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C. К реакционной смеси добавляли небольшое количество насыщенного раствора бикарбоната натрия, и данную смесь перемешивали в

15 течение нескольких минут, затем растворитель и летучие компоненты удаляли с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. Остаток реакционной смеси распределяли между этилацетатом и 1,5 М раствором гидроортофосфата калия. Органический экстракт промывали последовательно 1,5 М раствором гидроортофосфата калия и соевым раствором.

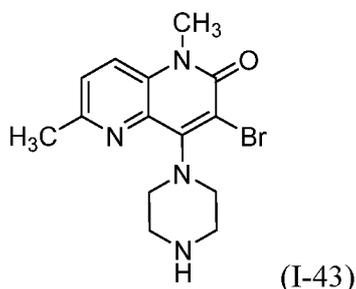
20 Затем органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель с использованием роторного испарителя. Данный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, используя для элюирования 15%-ный этилацетат в дихлорметане. Фракции, содержащие чистый продукт, согласно ТСХ-анализу, объединяли, и растворители удаляли под

25 вакуумом, используя роторный испаритель, с получением 611 мг указанного в заголовке соединения в виде бледно-желто твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity BEH 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10)

ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 100% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 1,44 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 437,2. ¹H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.57 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.60 (уш. s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 43

3-Бром-1,6-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он, ТФУ



10

tert-Бутил 4-(3-бром-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (572 мг, 1,308 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл), и затем добавляли ТФУ (6,00 мл) с получением раствора. Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Затем из реакционной смеси удаляли летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Полученный продукт реакции повторно растворяли в ДХМ, и несколько раз удаляли под вакуумом летучие компоненты для удаления избытка ТФУ. Продукт реакции (1,086 г) получали в виде оранжевого масла, масса которого указывала на присутствие 4,4 эквивалента ТФУ. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2 мм x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 1,88 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 337,0

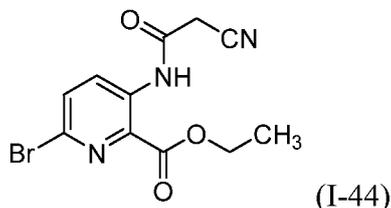
15

20

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 44

Этил 6-бром-3-(2-цианоацетиламино)пиколинат

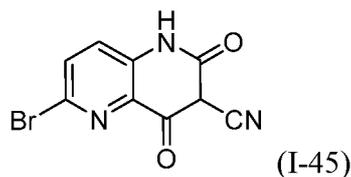


В круглодонную колбу объемом 25 мл вносили этил 3-амино-6-
 5 бромпиколинат (1,0 г, 4,08 ммоль) и цианоуксусную кислоту (0,417 г, 4,90 ммоль),
 затем добавляли ДХМ (14 мл) и *N,N*-диметиланилин (0,622 мл, 5,30 ммоль).
 Колбу закрывали крышкой и охлаждали до 0°C, затем добавляли EDC (1,172 г,
 6,11 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при
 0°C, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5
 10 часа. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли
 дихлорметаном и промывали последовательно 1,0 н. раствором соляной кислоты
 (3х) и соевым раствором (1х). Органический экстракт сушили над сульфатом
 натрия, фильтровали, и из фильтрата удаляли растворитель, используя роторный
 испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (1,177 г) в виде
 15 бежевого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН С18 2,1 мм x
 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ;
 подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент:
 от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5
 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объём
 20 вводимой пробы: 3 мкл. Результаты: время удерживания = 0,95 мин;
 наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 312,0. ¹H ЯМР (500 МГц,
 ДМСО-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.34 (q, *J*
 = 7.1 Гц, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 45

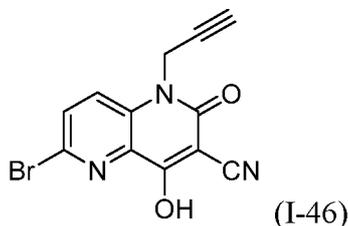
6-Бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Этил 6-бром-3-(2-цианоацетида)пиколинат (1,091 г, 3,50 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (35,0 мл) до получения раствора. Данный реакционный раствор был слегка гетерогенным. К реакционному раствору при комнатной температуре добавляли раствор KHMDS (3,7 мл, 3,70 ммоль) в ТГФ (1,0 М). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Затем добавляли KHMDS (0,2 мл, 0,200 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут. Добавляли соляную кислоту (4,2 мл, 4,20 ммоль) с получением рН в диапазоне 7-8 согласно показанию рН-индикаторной полоски, и затем добавляли 2 мл 1 н. раствора HCl. Данную смесь перемешивали путем вращения сосуда, и удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. Полученное неочищенное твердое вещество суспендировали в 20 мл деионизированной воды и охлаждали в ледяной бане, затем осадок собирали путем фильтрования с использованием воронки Бюхнера. Данное вещество промывали холодной водой, которую медленно перколюровали через осадок на фильтре. Полученный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре. Спектр протонного ЯМР в ДМСО-d₆ подтверждал получение желаемого продукта, но показывал присутствие хлорида аммония. Полученное вещество ресуспендировали в 20 мл 1 н. раствора соляной кислоты и фильтровали через воронку Бюхнера. Осадок на фильтре промывали 1 н. раствором соляной кислоты и водой. Данный продукт сушили с получением указанного в заголовке соединения (773 мг) в виде светло-бежевого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity VEN 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 0,62 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 266,0. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.90 (уш. s., 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 46

6-Бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



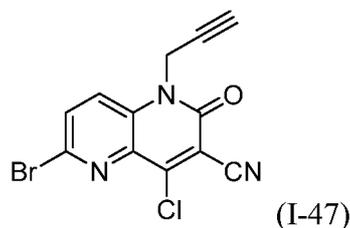
5 Раствор, полученный путем растворения 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (704 мг, 2,65 ммоль) в ДМФА (24 мл), охлаждали до 0°C в атмосфере азота. За один прием добавляли гидрид натрия (60% по массе в минеральном масле) (270 мг, 6,75 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 10 минут, затем удаляли ледяную баню, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 35 минут. Добавляли пропаргилбромид (80% в толуоле) (0,737 мл, 6,62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (0,8 мл, 13,97 ммоль), и из реакционной смеси удаляли летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Данный неочищенный продукт реакции сушили под вакуумом при комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов с получением в остатке коричневого масла. К неочищенному реакционному остатку добавляли 12 мл 1 н. раствора соляной кислоты, и данную смесь перемешивали путем вращения сосуда и коротко обрабатывали ультразвуком. Смесь охлаждали в ледяной бане, и затем полученный продукт собирали путем фильтрования с использованием воронки Бюхнера и промывали 1 н. раствором соляной кислоты (12 мл). Затем продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с получением 879 мг указанного в заголовке соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Спектр протонного ЯМР подтверждал получение желаемого продукта. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity VEN 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл. Время удерживания = 0,91 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 304,0. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna

С18, 2 мм x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объём вводимой пробы: 5 мкл. Время удерживания = 1,48 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 303,8. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.94-8.02 (m, 2H), 5.00 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.33 (t, J = 2.4 Гц, 1H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 47

6-Бром-4-хлор-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



6-Бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (874 мг, 2,87 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (29 мл) с получением суспензии. Затем добавляли DIEA (3,1 мл, 17,75 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут, чтобы обеспечить растворение компонентов. Затем к реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃) (1,1 мл, 11,80 ммоль) и хлорид бензилтриэтиламмония (790 мг, 3,47 ммоль). Реакционную смесь закрывали в атмосфере азота и перемешивали в течение 19 часов при комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. К остатку реакционной смеси добавляли лед, затем дихлорметан, и смесь переносили в делительную воронку. Добавляли 1,5 М водный раствор гидроортофосфата калия, фазы разделяли, и органический экстракт промывали 1,5 М раствором гидроортофосфата калия. Водные фазы объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали последовательно 1,5 М раствором гидроортофосфата калия и солевым раствором. Данный органический экстракт сушили над сульфатом натрия, и отфильтровывали сушильный агент. Из фильтрата удаляли под вакуумом летучие компоненты, используя роторный испаритель, с получением

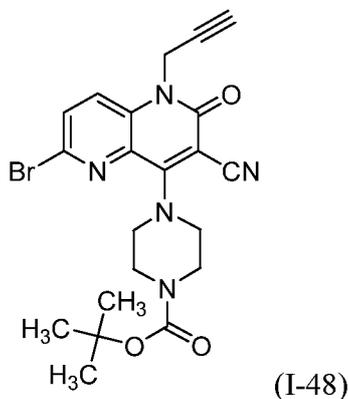
5 клейкого коричневого твердого вещества. Данный неочищенный продукт очищали путем нормальнофазовой хроматографии на силикагеле, используя для элюирования смесь с дихлорметаном. Фракции, содержащие чистый продукт, согласно ТСХ-анализу, объединяли, и растворитель удаляли под вакуумом,

10 используя роторный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (652 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл.

15 Время удерживания = 1,30 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 321,95. ¹Н ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.76-7.89 (m, 2H), 5.08 (d, J = 2.5 Гц, 2H), 2.39 (t, J = 2.5 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 48

трет-Бутил 4-(6-бром-3-циано-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



20 6-Бром-4-хлор-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (502 мг, 1,556 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-ВОС-пиперазин (296 мг, 1,588 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (323 мг, 2,335 ммоль). Данную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов.

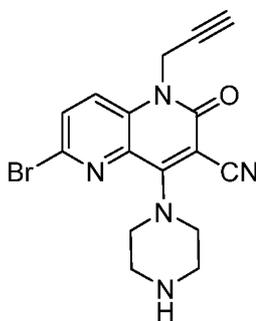
25 ДМФА удаляли под вакуумом с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. Остаток реакционной смеси распределяли между этилацетатом и водой. Для улучшения растворимости добавляли ТГФ. Для лучшего разделения фаз добавляли 1,5 М водный раствор

гидроортофосфата калия. Органический экстракт промывали последовательно 1,5 М раствором гидроортофосфата калия и соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя. Полученный продукт сушили под вакуумом при комнатной температуре с выходом указанного в заголовке соединения в виде желто-зеленоватого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 мм x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 3,10 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 471,9. ¹Н ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.64-7.77 (m, 2H), 5.01 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.93 (уш. s., 4H), 3,6.

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 49

6-Бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(I-49)

трет-Бутил 4-(6-бром-3-циано-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и тетрагидрофуран (25 мг, 0,052 ммоль) растворяли в ДХМ (260 мкл) до получения раствора. Затем добавляли ТФУ (260 мкл). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Неочищенную реакционную смесь растворяли в смеси ДМФА/ацетонитрил. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты

5 продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем

10 поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 371,98; время удерживания: 1,09 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

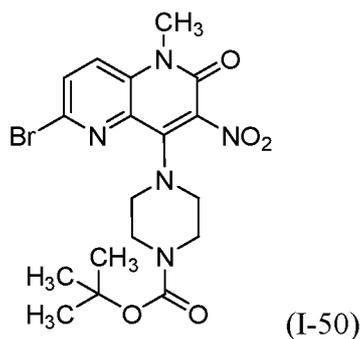
15 ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 371,97; время удерживания: 1,04 мин.

20 Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.85-8.05 (m, 2H), 4.99 (d, J = 2.6 Гц, 2H), 3.73-3.84 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 4H).

25

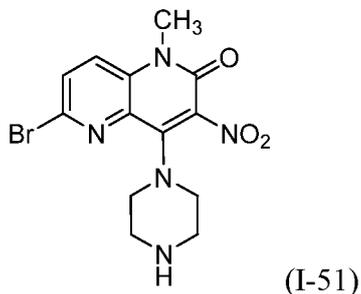
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 50

трет-Бутил 4-(6-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (11,70 мг, 0,063 ммоль) и DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция
5 была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 20
10 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH
15 C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-
20 го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0
25 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 468,0; время удерживания: 2,1 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 468,0; время удерживания: 2,1 минуты. Указанное в заголовке соединение (11,7 мг) выделяли с выходом 39,7%.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 51

6-Бром-1-метил-3-нитро-4-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

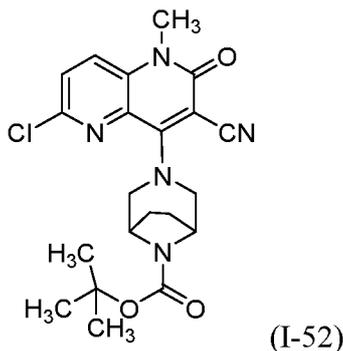
К раствору *tert*-бутил 4-(6-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 5 нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (10,43 мг, 0,022 ммоль) в
 дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,716 мкл, 0,022
 ммоль), и данный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной
 температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное
 неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием
 10 следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм;
 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент:
 5-40% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут;
 скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,
 15 объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для
 определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с
 использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
 колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
 20 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
 температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание
 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ,
 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC
 VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
 25 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5)
 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты;
 скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для
 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 367,9; время удерживания:

1,0 минута. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 367,9; время удерживания: 0,9 минуты. Указанное в заголовке соединение (5,2 мг) выделяли с выходом 64,2%.

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 52

(1*R*,5*S*)-*трет*-Бутил 3-(6-хлор-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



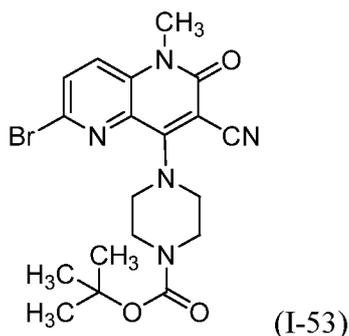
К раствору 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (164 мг, 0,645 ммоль) и триэтиламина (0,270 мл, 1,936 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (137 мг, 0,645 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ВЭЖХ-анализ показывал превращение исходных веществ в продукт реакции с массой, соответствующей массе продукта без *трет*-бутиловой группировки. Неочищенную реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорметане и затем адсорбировали на силикагеле и подвергали флэш-хроматографии, используя в качестве элюента 100%-ный этилацетат и в качестве стационарной фазы силикагель. Гомогенные фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением 200 мг желтого твердого вещества. Условия аналитической ЖХ-МС: объём вводимой пробы 1:8: 3 мкл; начальный % В: 2; конечный % В: 98; продолжительность градиента: 1,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 220 нм; пара растворителей: вода/ацетонитрил/ТФУ; растворитель А: 100% вода/0,05% ТФУ; растворитель В: 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ; колонка: Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1; температура термостата: 40; RT: 0,794 мин. (M+H-вос)⁺; 329. Чистота составляла 77%. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.11 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 4.25 (уш. s., 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.22 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Затем 10 мг данного вещества очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; 2,04 минуты; [M+Na]; 452,06. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; 2,14 минуты; [M+Na]; 452,05.

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 53

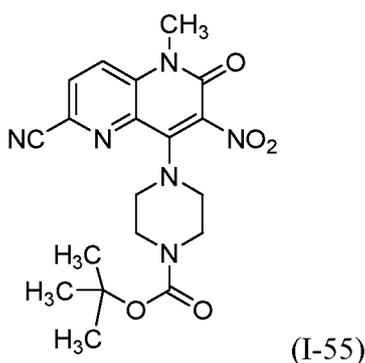
трет-Бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,335 ммоль) и триэтиламина (0,047 мл, 0,335 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (62,4 мг, 0,335 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Затем удаляли под вакуумом ДМФА. Остаток растворяли в дихлорметане, и полученный раствор промывали последовательно водой (1х) и затем соевым раствором. Затем органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желто-оранжевого твердого вещества (125 мг, 79%). Условия аналитической ЖХ-МС: объем вводимой пробы: 3 мкл; начальный % В: 2; конечный % В: 98; продолжительность градиента: 1,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 220 нм; пара растворителей: вода/ацетонитрил/ТФУ; растворитель А: 100% вода/0,05% ТФУ; растворитель В: 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ; колонка: Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1; температура термостата: 40. Результаты ЖХ-МС: 1,207 мин; (M-*трет*-Bu)⁺; 391,85. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.05-7.85 (m, 2H), 3.81 (уш. s., 4H), 3.67-3.44 (m, 7H), 1.45 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 55

трет-Бутил 4-(6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

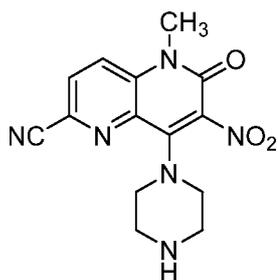


К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (270 мг, 1,020 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли основание Хюнига (0,535 мл, 3,06 ммоль), и затем добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (209 мг, 1,122 ммоль). Данную реакционную смесь встряхивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем

(40 г), используя для элюирования смесь гексаны: этилацетат (1:1). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли с получением желтого твердого вещества (320 мг, выход: 76%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты аналитической ЖХ-МС подтверждали получение указанного в заголовке соединения: 1,8 минуты, 475 (M+H), 473 (M-H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 56

5-Метил-7-нитро-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

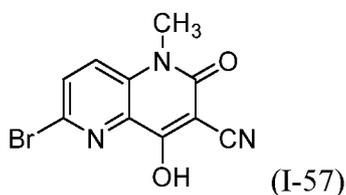


(I-56)

К раствору *трет*-бутил 4-(6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0,772 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли ТФУ (0,059 мл, 0,772 ммоль), и данную реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества (240 мг, выход: 73%), которое использовали без дополнительной очистки. Условия аналитической ЖХ-МС: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты аналитической ЖХ-МС подтверждали получение указанного в заголовке соединения: 1,0 минута, 315 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 57

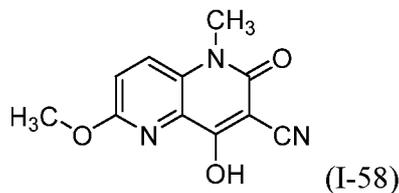
6-Бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 К раствору 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (250 мг, 0,940 ммоль) в ДМФА (5 мл), добавляли порциями 60% гидрид натрия (113 мг, 2,82 ммоль) в минеральном масле. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли иодметан (0,176 мл, 2,82 ммоль), [и реакционную смесь перемешивали в течение
- 10 ночи при комнатной температуре. ЖХ-МС анализ показывал присутствие непрореагировавшего исходного вещества. Добавляли один эквивалент гидрида натрия и иодметана. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем реакцию останавливали путем добавления воды. Реакционную смесь подкисляли до pH~3 путем добавления 1 н. раствора соляной
- 15 кислоты. Собирали желтоватое твердое вещество с получением конечного продукта реакции (163 мг, выход: 61,9%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-
- 20 100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты аналитической ЖХ-МС подтверждали получение указанного в заголовке соединения: 1,9 минуты, 280, 282 (M+H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 58

6-Метокси-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



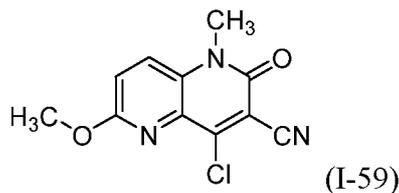
6-Бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-

5 карбонитрил (100 мг, 0,357 ммоль) смешивали с метилатом натрия (0,5 н. раствор в метаноле) (2,142 мл, 1,071 ммоль) в 1 мл ДМФА, и данную смесь нагревали в микроволновом реакторе в течение 5 часов при 85°C, затем в течение 2 часов при 100°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Твердый продукт реакции (40 мг, выход: 50%) собирали путем фильтрования.

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 59

4-Хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

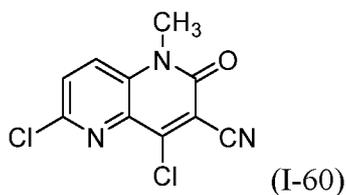


15 К раствору 6-метокси-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (70 мг, 0,245 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,427 мл, 2,447 ммоль), и затем добавляли оксихлорид фосфора (0,160 мл, 1,713 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. ЖХ-МС анализ показывал образование нового пика, подтверждающего завершение реакции. Летучие компоненты удаляли под вакуумом. Остаток повторно растворяли в этилацетате, промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель удаляли под вакуумом с получением светло-желтого твердого вещества (40 мг, выход: 74%).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 60

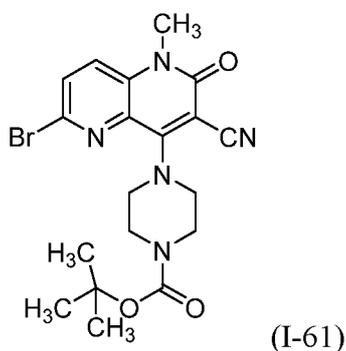
4,6-Дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрилу (1 г, 3,35 ммоль) добавляли 4 М раствор HCl (20 мл, 80 ммоль) в диоксане. Данную реакционную смесь нагревали в герметически закрытой пробирки при 85°C в течение 4 суток. Затем реакционную смесь концентрировали и растирали с метанолом. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (810 мг, выход: 83%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,9 мин, 253,9 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 61

трет-Бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



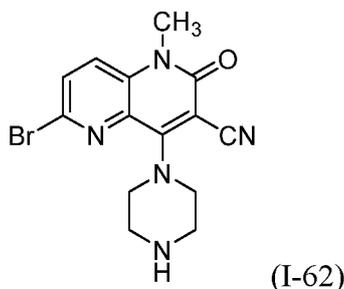
К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (1,2 г, 4,02 ммоль) в ДМФА (10 мл), добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,824 г, 4,42 ммоль) и триэтиламин (1,681 мл, 12,06 ммоль). Реакцию останавливали путем добавления 1 н. раствора HCl. Выпавшее из раствора желтое твердое вещество собирали путем фильтрования с получением

указанного в заголовке соединения (1,775 г, выход: 98%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 4,0 мин, 448,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.67 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.93 (уш. s, 4H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 62

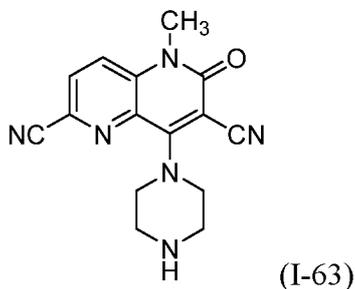
6-Бром-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору *tert*-бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,561 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл, 38,9 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом с получением бис-ТФУ-соли указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (858 мг, 1,489 ммоль, выход: 95%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,7 мин, 348,0 (MH⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.99 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.27-4.07 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 63

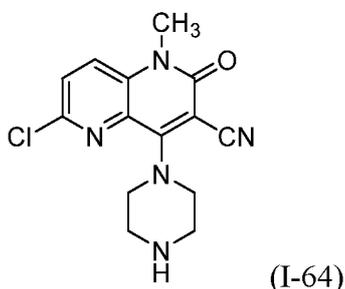
5-Метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-
дикарбонитрил



5 В герметично закрываемую пробирку вносили *tert*-бутил 4-(6-бром-3-
циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат
(100 мг, 0,223 ммоль), цинк (2,92 мг, 0,045 ммоль), цианид цинка (15,72 мг, 0,134
ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и
10 дихлорметана (18,22 мг, 0,022 ммоль). Данный сосуд последовательно
обезгаживали и продували азотом три раза. Добавляли NMP (2 мл), и данную
смесь нагревали в течение 1 часа при 75°C. Добавляли метанол, полученную
суспензию фильтровали, и фильтрат очищали путем препаративной
обратнофазовой ВЭЖХ с использованием в качестве элюента смеси метанол-Н₂О-
ТФУ. Гомогенные фракции объединяли и затем концентрировали под вакуумом в
15 течение ночи с получением твердого вещества светло-желтого цвета. Данное
вещество растворяли в дихлорметане (3 мл), и добавляли ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль).
Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной
температуре и затем упаривали при пониженном давлении с получением бис-
ТФУ-соли указанного в заголовке соединения в виде красноватого твердого
20 вещества (53 мг, выход: 45,5%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex
LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95%
вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10
mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут,
затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин;
25 регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,8 мин, 295,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР
(500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.22 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 3.87-3.75 (m,
4H), 3.55 (s, 3H), 3.08-2.92 (m, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 64

6-Хлор-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

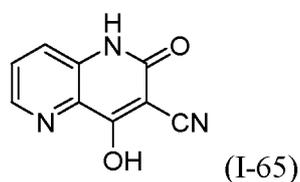


- 5 К раствору 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (115 мг, 0,453 ммоль) в ДМФА (2 мл), добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (84 мг, 0,453 ммоль) и триэтиламин (0,189 мл, 1,358 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали путем добавления воды.
- 10 Выпавшее из раствора бежевое твердое вещество собирали путем фильтрования. Затем данное вещество растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли 2 М раствор HCl в диэтиловом эфире (2,263 мл, 4,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток и затем концентрировали под вакуумом с получением трехосновной гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета
- 15 (133 мг, выход: 71,1%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1
- 20 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,8 мин, 304,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.30 (уш. s., 2H), 8.13 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.10-3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.36 (уш. s., 4H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 65

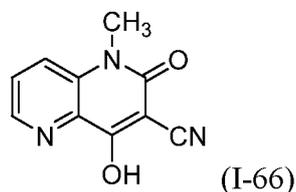
2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



2-Цианоуксусную кислоту превращали в родственный хлорангидрид путем обработки раствора 2-цианоуксусной кислоты (1,388 г, 16,32 ммоль) в дихлорметане (10 мл), содержащем несколько капель ДМФА, смесью 2 М оксалилхлорида в дихлорметане (10,83 мл, 21,66 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали, и остаток держали под вакуумом в течение ночи. Данное вещество растворяли в дихлорметане (10 мл), и добавляли по каплям к раствору этил 3-аминопиколината (1,5 г, 9,03 ммоль) в дихлорметане (10 мл), содержащем DIPEA (6,31 мл, 36,1 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикэнда и затем гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Затем водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH~2, образовавшийся в результате этого осадок собирали путем фильтрования с получением гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (689 мг, выход: 40,8%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 0,44 мин, 188,1 (MH⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.56 (уш. s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.9, 1.2 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 1.1 Гц, 1H), 7.85 (dd, J = 8.6, 4.9 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 66

1-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



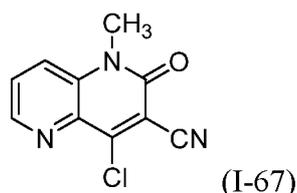
К раствору 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (650 мг, 3,47 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли порциями гидрид натрия (60%, 278 мг, 6,95 ммоль) в минеральном масле. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли иодметан (0,651 мл, 10,42 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Затем реакцию останавливали путем добавления воды. pH смеси доводили до ~3, добавляя по

каплям 1 н. раствор HCl. Выделившееся из смеси твердое вещество собирали путем фильтрования с получением гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого порошка (403 мг, 57,7%).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 67

4-Хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

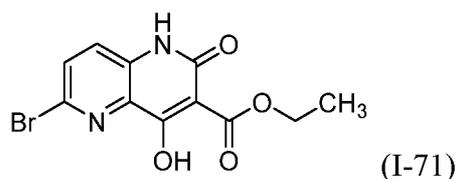


1-Метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (250 мг, 1,243 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл, 21,46 ммоль) нагревали в течение 5 часов при 95°C в герметически закрытой пробирке. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток вливали в ледяную воду и затем нейтрализовали путем добавления твердого NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), и органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтраты концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (105 мг, выход: 38,5%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,3 мин, 220,0 (MH⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.80 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Гц, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 71

Этил 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат



К раствору этил 3-амино-6-бромпиколината (500 мг, 2,040 ммоль) и DIPEA (1,069 мл, 6,12 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли по каплям этил 3-хлор-

3-оксопропаноат (0,313 мл, 2,448 ммоль) при 0°C. Затем данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли по каплям 21%-ный (по массе) этоксид натрия (0,914 мл, 2,448 ммоль) в этаноле, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при

5 комнатной температуре. Затем реакцию останавливали путем добавления воды. Реакционную смесь подкисляли до pH ~4 с использованием 1 н. раствора HCl. Выпавшее из раствора твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (400 мг, выход: 62,6%). Условия аналитической ЖХ-МС:

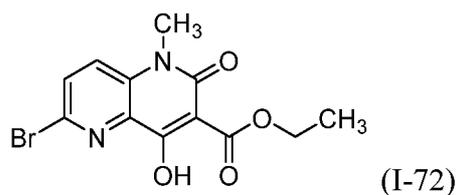
10 Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,5

15 мин, 312,9 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.45 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 72

Этил 6-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-

20 карбоксилат



К раствору этил 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,278 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли порциями 60%-ный гидрид натрия (128 мг, 3,19 ммоль) в минеральном масле. Данную реакционную

25 смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли иодметан (0,200 мл, 3,19 ммоль). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 1 часа. Реакцию останавливали путем добавления воды. Реакционную смесь подкисляли до pH ~3 путем добавления 1 н. раствора HCl. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом

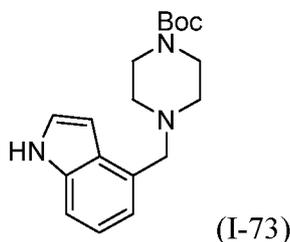
30 (2 x 40 мл), и органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла. Данное вещество очищали путем

обратнофазовой препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}-\text{ТФУ}$. Гомогенные фракции объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 и концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл), и органические слои объединяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали под вакуумом с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (190 мг, выход: 45,5%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,1 мин, 326,8 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.78 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 73

трет-Бутил 4-((1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



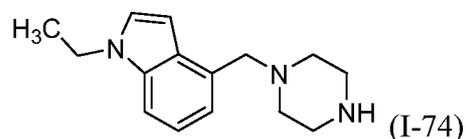
К раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (2,89 г, 15,50 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1*H*-индол-4-карбальдегид (1,5 г, 10,33 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и добавляли цианоборгидрид натрия (1,948 г, 31,0 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 суток. Затем добавляли воду, и выделившееся твердое вещество собирали путем фильтрования. Данный неочищенный продукт фракционировали путем флэш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 35%-го этилацетата в гексанах. Гомогенные фракции объединяли и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (405 мг, выход: 12,43%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат

30

аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,9 мин, 316 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (уш. s., 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.23 (уш. s., 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.76 (уш. s., 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.53-2.40 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 74

10 1-Этил-4-(пиперазин-1-илметил)-1*H*-индол бис(2,2,2-трифторацетат)



К раствору *трет*-бутил 4-((1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (0,4 г, 1,268 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли порциями гидрид натрия (0,061 г, 1,522 ммоль, 60%-ный в минеральном масле). Затем
 15 данную реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли йодистый этил (0,205 мл, 2,54 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем гасили путем добавления воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Экстракты объединяли, сушили
 20 (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением масла оранжевого цвета. Данное вещество фракционировали путем препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента смеси ацетонитрил-вода-ТФУ. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого вязкого масла. Данное вещество растворяли в
 25 дихлорметане (3 мл), и добавляли ТФУ (1 мл). Данную реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию смесь концентрировали под вакуумом с получением темно-фиолетового масла. Данное вещество фракционировали путем обратнофазовой препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента смеси ацетонитрил-вода-ТФУ. Гомогенные
 30 фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого масла фиолетового цвета (373 мг, выход: 62,4%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x

50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,9 мин, 244 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.60 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.68-3.43 (m, 8H), 1.45 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 75

10

2-(Фенил(пиперазин-1-ил)метил)фенол



(I-75)

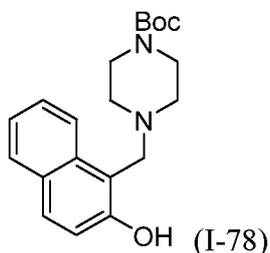
Фенилбороновую кислоту (1,309 г, 10,74 ммоль), салицилальдегид (1,311 г, 10,74 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (2 г, 10,74 ммоль) растворяли в ДМФА (12 мл) в круглодонной колбе. Данную реакционную смесь нагревали при 120°C в масляной бане в течение уикэнда. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно водой и солевым раствором. Затем органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого вязкого масла. Данное масло подвергали флэш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 20%-го этилацетата в гексанах. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением защищенного производного в виде желтого масла. Данное вещество растворяли в дихлорметане (10 мл), и добавляли ТФУ (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате. Данную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали досуха под вакуумом. Полученный остаток растирали с 25%-ным этилацетатом в гексанах, и твердое вещество собирали путем фильтрации с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтоватого порошка (0,506 г, выход: 17,56%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка:

Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

- 5 Результаты ЖХ-МС: 2,5 мин, 267,3 (М-Н⁻). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.55-7.43 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.7, 1.5 Гц, 1H), 6.86-6.66 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.28 (t, *J* = 5.3 Гц, 4H), 2.84-2.61 (m, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 78

- 10 *трет*-Бутил 4-((2-гидроксинафталин-1-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



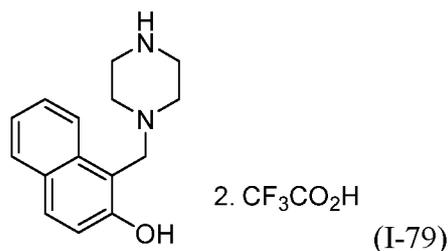
- 2-Гидрокси-1-нафталальдегид (600 мг, 3,48 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (779 мг, 4,18 ммоль) в ДМФА (10 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборогидрид натрия (657 мг, 10,45 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 суток. Реакцию останавливали путем добавления воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла.
- 20 Данное вещество фракционировали путем обратнофазовой препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента смеси ацетонитрил-вода-ТФУ. Гомогенные фракции собирали, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Выделившееся бежевое твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка (498 мг, выход: 41,7%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем
- 30 поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин;

регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,6 мин, 343,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.96 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.82-7.62 (m, 2H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.2 Гц, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.63 (t, J = 5.0 Гц, 4H), 1.48 (s, 9H).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 79

1-(Пиперазин-1-илметил)нафталин-2-ол бис(2,2,2-трифторацетат)

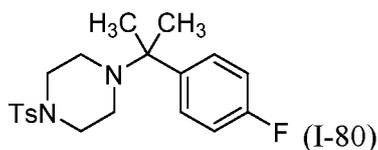


К раствору *трет*-бутил 4-((2-гидроксинафталин-1-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (494 мг, 1,443 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества фиолетового цвета (670 мг, выход: 99%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,1 мин, 243,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.03 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 80

1-(2-(4-Фторфенил)пропан-2-ил)-4-тозилпиперазин

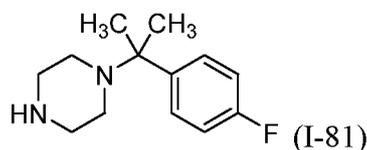


Смесь 2-(4-фторфенил)пропан-2-амина гидрохлорида (0,5 г, 2,64 ммоль), *N,N*-бис(2-хлорэтил)-4-метилбензолсульфонамида (0,820 г, 2,77 ммоль) и DIPEA

(1,381 мл, 7,91 ммоль) нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 часов при 125°C. Добавляли воду, и данную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (2 x 30 мл). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Данное масло растирали с 25%-ным этилацетатом в гексанах, и выделившееся желтоватое твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (505 мг, выход: 50,9%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,7 мин, 377,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.61 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 5.9 Гц, 2H), 7.07 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 2.83 (уш. s, 4H), 2.44 (s, 7H), 1.25 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 81

1-(2-(4-Фторфенил)пропан-2-ил)пиперазин

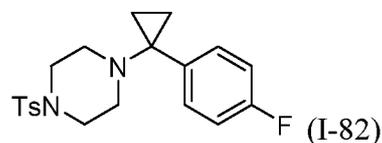


Раствор бромоводорода (6 мл, 33,1 ммоль, 33%-ный по массе) в уксусной кислоте добавляли к смеси 1-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)-4-тозилпиперазина (495 мг, 1,315 ммоль) и 4-гидроксибензойной кислоты (545 мг, 3,94 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикэнда. Затем медленно добавляли воду, и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Образовавшийся белый осадок собирали путем фильтрования. Осадок промывали последовательно холодной водой и затем толуолом. Затем водный фильтрат и воду, использованную для промывания, охлаждали в ледяной бане и подщелачивали до pH > 10 путем добавления гранул NaOH. Данную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл), и объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества (195 мг, выход: 66,7%). Условия аналитической

ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,8 мин, 223,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.51 (dd, *J* = 8.6, 5.6 Гц, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 2.96-2.73 (m, 4H), 2.52-2.36 (m, 4H), 1.34 (s, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 82

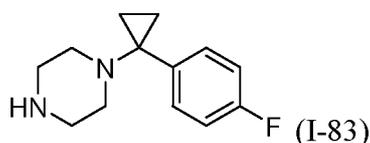
10 1-(1-(4-Фторфенил)циклопропил)-4-тозилпиперазин



Промежуточное соединение 82 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза 1-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)пиперазина, за тем исключением, что использовали 1-(4-фторфенил)циклопропан-1-амин гидрохлорид (0,5 г, 2,66 ммоль). Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде твердого вещества светло-желтого цвета (651 мг, выход: 65,2%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,6 мин, 375,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Гц, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.6 Гц, 2H), 3.15-2.78 (m, 4H), 2.58 (уш. m, 4H), 2.44 (s, 3H), 0.90-0.72 (m, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 83

1-(1-(4-Фторфенил)циклопропил)пиперазин

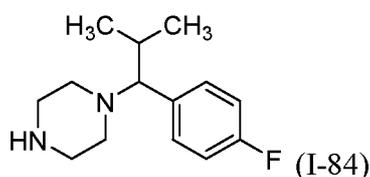


Промежуточное соединение 83 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза 1-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)пиперазина, за тем исключением, что использовали 1-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-4-тозилпиперазин (600 мг, 1,602 ммоль), данное
 5 соединение синтезировали в виде твердого вещества коричневого цвета (235 мг, выход: 66,6%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем
 10 поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 1,8 мин, 221,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.34 (уш. s, 2H), 7.06 (уш. d, J = 2.0 Гц, 2H), 3.01-2.13 (m, 8H), 1.20-0.37 (m, 4H).

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 84

1-(1-(4-Фторфенил)-2-метилпропил)пиперазин бис(2,2,2-трифторацетат)

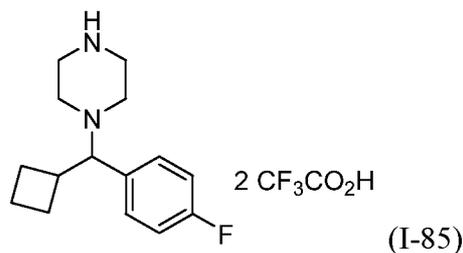


К раствору 1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-она (250 мг, 1,504 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли хлорид титана (IV) (1,0 н. раствор в дихлорметане) (1,956
 20 мл, 1,956 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (336 мг, 1,805 ммоль) в ТГФ (4 мл). Цвет реакционной смеси менялся с зеленого на желтый. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и затем добавляли цианоборгидрид натрия (123 мг, 1,956 ммоль), и перемешивание
 25 продолжали дополнительно в течение 3 суток. Реакцию останавливали путем добавления уксусной кислоты. Смесь разбавляли путем добавления этилацетата. Полученный раствор промывали солевым раствором, и органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением вязкого желтого масла. Данный неочищенный продукт растворяли в
 30 дихлорметане (4 мл), и добавляли ТФУ (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток фракционировали

путем обратнoфазoвoй препаративнoй ВЭЖХ с использованием в качестве элюента смеси ацетонитрил-вода-ТФУ. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердoгo вещества (103 мг, выход: 14,74%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,3 мин, 237,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.28 (dd, J = 8.6, 5.4 Гц, 2H), 7.19-7.01 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 5H), 2.78-2.60 (уш. m, 4H), 2.36 (dt, J = 9.5, 6.6 Гц, 1H), 1.07 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.76 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 85

15 1-(Циклобутил(4-фторфенил)метил)пиперазин бис(2,2,2-трифторацетат)

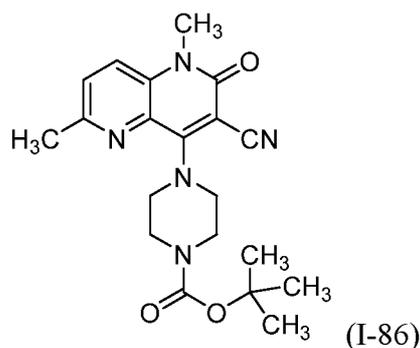


Промежуточное соединение 85 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза 1-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)пиперазина, за тем исключением, что использовали циклобутил(4-фторфенил)метанон (300 мг, 1,683 ммоль). Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде твердoгo вещества белого цвета (40,2 мг, выход: 5,01%). Условия аналитической ЖХ-МС: Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,3 мин, 249,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.48 (dd, J = 8.6, 5.4 Гц, 2H), 7.20 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 4.22 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.41-3.28 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.55-2.29 (m, 1H), 2.16 (quin, J =

9.8 Гц, 1H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 86

5 *трет*-Бутил 4-(3-циано-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



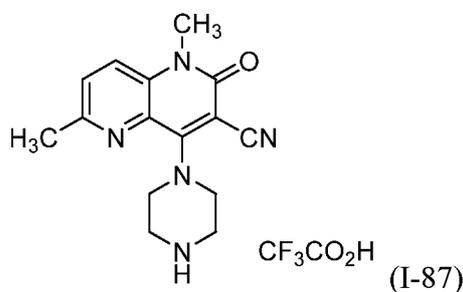
Промежуточное соединение 86 получали в соответствии с общими методиками, описанными для Промежуточных соединений 55 и 61. ЖХ-МС.

10 [Объём вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40]

15 RT = 1,170 мин. (M+H)⁺ = 384,05.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 87

1,6-Диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат



20

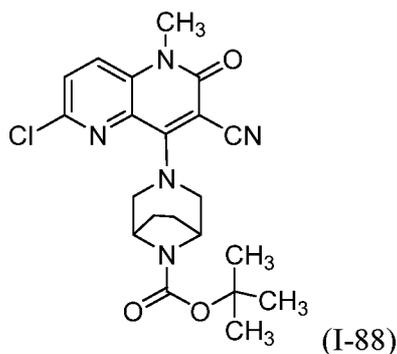
трет-Бутил 4-(3-циано-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (26 мг, 0,068 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (1,045 мл, 13,56 ммоль). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа.

Растворитель и избыток кислоты удаляли под вакуумом с получением желаемого продукта в виде масла. ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 0,799 мин. (M+H)⁺ = 284,05 (свободное основание).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 88

трет-Бутил (1*R*,5*S*)-3-(6-хлор-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

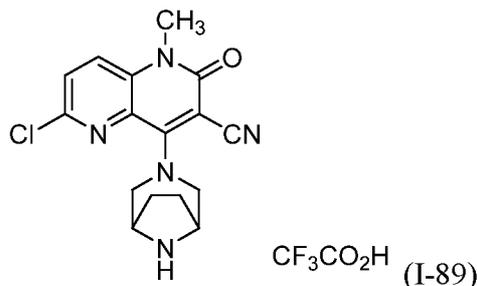


К раствору 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (164 мг, 0,645 ммоль) и триэтиламина (0,270 мл, 1,936 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (137 мг, 0,645 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь адсорбировали на силикагель и подвергали флэш-хроматографии, используя в качестве элюента EtOAc. Гомогенные фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (200 мг). ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 1,260 мин. (M-*трет*-Bu+H)⁺ = 373,95. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.11 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Гц, 1H),

4.25 (уш. s., 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.22 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 89

5 4-((1*R*,5*S*)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат



Трифторуксусную кислоту (0,717 мл, 9,30 ммоль) разбавляли с использованием ДХМ (0,8 мл), и полученную смесь добавляли в колбу, содержащую (1*R*,5*S*)-*трет*-бутил 3-(6-хлор-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (200 мг, 0,465 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и затем упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета. ЖХ-МС.

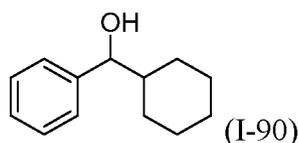
10 [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40]

15 RT = 0,756 мин, (M + H)⁺ = 331,00. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.14 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.23 (уш. d, $J = 11.2$ Гц, 4H), 3.84 (уш. d, $J = 13.0$ Гц, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (уш. d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 90

25 Циклогексил(фенил)метанол

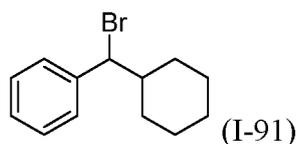


Борогидрид натрия (0,201 г, 5,31 ммоль) добавляли к раствору циклогексил (фенил)метанола (1 г, 5,31 ммоль) в этаноле (20 мл), и данную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ и промывали последовательно водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (1,01 г). ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 1,255 мин. В масс-спектре отсутствовали компоненты с MWt < 200. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 5.01 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.23 (dd, J = 6.4, 4.6 Гц, 1H), 1.89-0.85 (m, 11H).

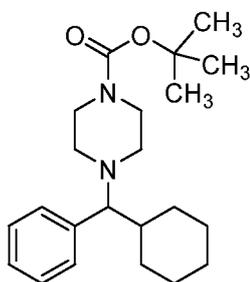
15 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 91

Бром(циклогексил)метил)бензол



К смеси пентабромфосфорана (3,43 г, 7,96 ммоль) в ДХМ (20 мл) медленно добавляли раствор циклогексил(фенил)метанола (1,01 г, 5,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь промывали водой (1 x 30 мл), 10% раствором $NaHSO_3$ (1 x 25 мл) и водой (1 x 30 мл). Полученное вещество сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (1,32 г). ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 1,609 мин. И использованные условия ионизации не позволили определить массу. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.52-7.18 (m, 5H), 5.03 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 2.26-0.75 (m, 11H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 92

tert-Бутил 4-(циклогексил(фенил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

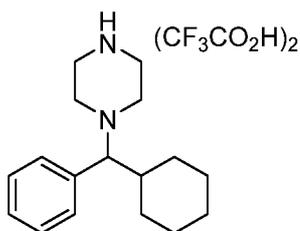
(I-92)

Смесь карбоната калия (218 мг, 1,580 ммоль), *tert*-бутил пиперазин-1-
 5 карбоксилата (147 мг, 0,790 ммоль) и (бром(циклогексил)метил)бензола (200 мг,
 0,790 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали при температуре дефлегмации в
 атмосфере азота в течение ночи. Добавляли NaI (~2 мг), и данную смесь
 нагревали при температуре дефлегмации дополнительно в течение 24 часов. Затем
 реакционную смесь фильтровали, и фильтрат упаривали досуха. Остаток
 10 растворяли в 30%-ном EtOAc в гексанах, и данную смесь фильтровали через
 подушку силикагеля. Элюированное вещество упаривали при пониженном
 давлении, и остаток помещали в условия глубокого вакуума на 1 час с
 получением указанного в заголовке соединения (223 мг). ЖХ-МС. [Объём
 вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98,
 15 продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина
 волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А =
 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка
 = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40]
 RT = 0,857 мин. (M-Вос+AcOH+ACN)⁺ = 403,25.

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 93

1-(Циклогексил(фенил)метил)пиперазин бис(2,2,2-трифторацетат)



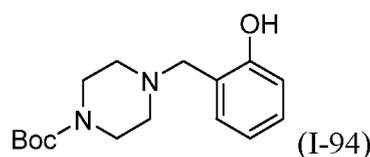
(I-93)

Трифторуксусную кислоту (0,479 мл, 6,22 ммоль) добавляли к раствору
 25 *tert*-бутил 4-(циклогексил(фенил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (223 мг,
 0,622 ммоль) в ДХМ (0,5 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа

при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали досуха. ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 0,850 мин. (M+H)⁺ = 259,1 (свободное основание).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 94

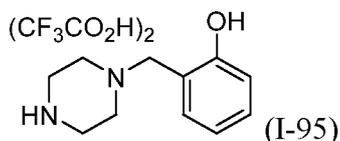
10 *трет*-Бутил 4-(2-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилат



Уксусную кислоту (0,307 мл, 5,37 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 5,37 ммоль) и 2-гидроксибензальдегида (0,656 г, 5,37 ммоль) в DCE через молекулярные сита с размером пор 4 мкм. Данную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,993 мл, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение уикэнда, затем реакцию останавливали путем добавления MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 5–50% EtOAc в гексанах. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла бледно-желтого цвета (684 мг). ЖХ-МС. [Объем вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В = 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ, растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1, температура термостата = 40] RT = 0,810 мин. (M+H)⁺ = 293,40. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.11-9.89 (s, 1H), 7.20-7.01 (m, 2H), 6.85-6.69 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.39 (t, J = 4.9 Гц, 4H), 1.48-1.34 (m, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 95

2-(Пиперазин-1-илметил)фенол бис(2,2,2-трифторацетат)

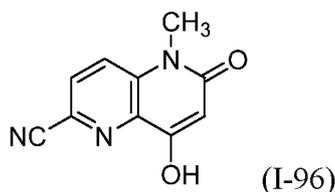


Трифторуксусную кислоту (1,792 мл, 23,26 ммоль) добавляли к раствору
 5 *трет*-бутил 4-(2-гидроксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (680 мг, 2,326 ммоль)
 в ДХМ (2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной
 температуре. Затем смесь концентрировали под вакуумом с получением
 желаемого продукта в виде масла красного цвета, которое со временем медленно
 кристаллизовалось. ЖХ-МС. [Объём вводимой пробы = 3 мкл, начальный % В =
 10 2, конечный % В = 98, продолжительность градиента = 1,5 мин, скорость потока =
 0,8 мл/мин, длина волны = 220 нм, пара растворителей = вода/ацетонитрил/ТФУ,
 растворитель А = 100% вода/0,05% ТФУ, растворитель В = 100%
 ацетонитрил/0,05% ТФУ, колонка = Waters Aquity ВЕН С18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм
 MW1, температура термостата = 40] RT = 0,599 мин.

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 96

8-Гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



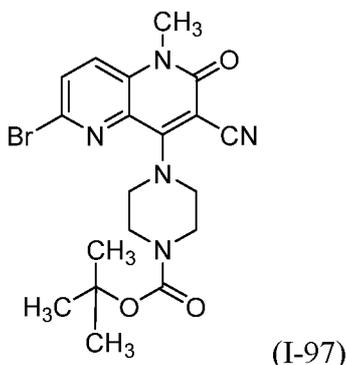
8-Гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1
 20 г, 4,97 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (25 мл) в круглодонной колбе,
 оснащенной дефлегматором. К данному раствору добавляли POCl₃ (6,02 мл, 64,6
 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота в течение 3,5 часа при
 85°C. К реакционной смеси добавляли лед и затем 5 н. водный раствор
 гидроксида натрия и насыщенный раствор бикарбоната натрия, пока не
 25 прекращалось выделение газа CO₂. Водную фракцию экстрагировали
 хлороформом. Органические фракции объединяли и промывали последовательно
 1,5 М раствором K₂HPO₄ и солевым раствором. Органическую фракцию сушили
 над сульфатом натрия, затем сушильный агент отфильтровывали из экстракта, и
 растворитель удаляли под вакуумом с использованием роторного испарителя.

Указанное в заголовке соединение (958 мг, выход: 72%) выделяли в виде желто-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС-анализ подтверждал получение желаемого продукта. Продолжительность градиента = 4 мин, скорость потока = 0,8 мл/мин, длина волны = 220, пара растворителей = ACN: вода: ацетат аммония, растворитель А = 5% ACN: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония, растворитель В = 95% ACN: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония, колонка = Phenomenex LUNA C18, 50 x 2, 3 мкм, температура термостата = 40. Результаты ЖХ-МС: 1,9 мин, 220,0 (M+H)⁺.

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 97

трет-Бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

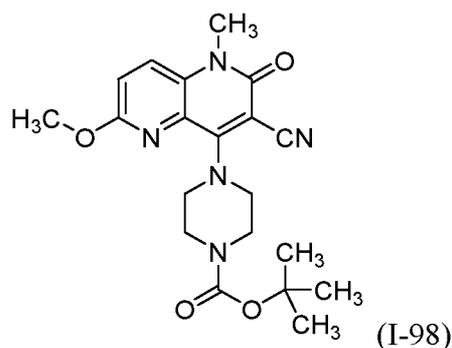


К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (5 г, 16,75 ммоль) в диметилформамиде (20 мл) добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (3,12 г, 16,75 ммоль) и основание Хюнига (5,85 мл, 33,5 ммоль). Сразу же выпадало в осадок большое количество вещества. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Образовавшийся осадок собирали и промывали диэтиловым эфиром, EtOAc и ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, выход: 83%). Для идентификации и определения чистоты полученного продукта использовали ЖХ-МС-анализ. Условия анализа введенного образца: колонка: Waters Aquity ВЕН C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа

введенного образца: чистота: >90%; измеренная масса: 448,1; время удерживания: 1,4 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 98

- 5 *tert*-Бутил 4-(3-циано-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

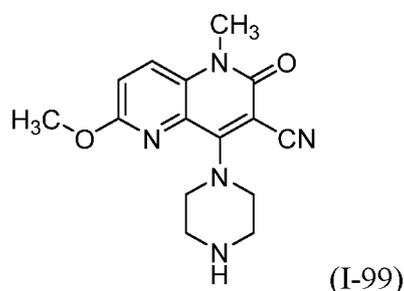


Герметично закрываемую реакционную пробирку, содержащую *tert*-бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 1,115 ммоль), ацетат палладия (II) (12,52 мг, 0,056 ммоль), карбонат цезия (363 мг, 1,115 ммоль) и 5-[ди(1-адамантил)фосфино]-1',3',5'-трифенил-1''h-[1,4']бипиразол (73,9 мг, 0,112 ммоль), помещали под вакуум и затем герметично закрывали в атмосфере азота. Добавляли метанол (0,2 мл) и ацетонитрил (4 мл), и данную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали, концентрировали, и остаток очищали с использованием хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат, колонка с силикагелем (40 г), 30–100% EtOAc). Указанное в заголовке соединение выделяли в виде желтого твердого вещества (360 мг, выход: 81%). Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 400,05; время удерживания: 1,69 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters

XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75
 5 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 400,06; время удерживания: 1,72 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 99

10 6-Метокси-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



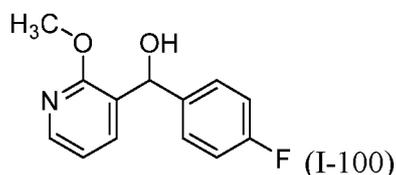
К раствору *трет*-бутил 4-(3-циано-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0,876 ммоль) в
 15 дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,675 мл, 8,76 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Растворитель удаляли, и неочищенный остаток разбавляли этилацетатом. Данный раствор промывали бикарбонатом натрия и солевым раствором и сушили над сульфатом
 20 натрия с получением желтого твердого вещества (250 мг, выход: 90%). Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом
 25 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 300,11; время удерживания: 0,95 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Bridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,8%; измеренная масса: 300,09; время удерживания: 0,81 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 100

10

(4-Фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метанол



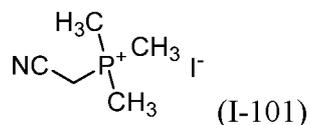
2-Метоксиникотинальдегид (2,5 г, 18,23 ммоль) растворяли в ТГФ (36,5 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл и охлаждали в ледяной бане. Через 5 минут добавляли с помощью шприца бромид (4-фторфенил)магния в диэтиловом эфире (10,94 мл, 21,88 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакцию останавливали путем последовательного добавления 1 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 50 мл этилацетата. Твердое вещество удаляли путем декантации.

20 Растворитель удаляли путем ротационного выпаривания, и неочищенный остаток хроматографировали на силикагеле с использованием 5–15% метанола в этилацетате. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли. После удаления растворителя получали (4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метанол (3 г, 12,22 ммоль, выход: 67,0%) в виде желтого твердого вещества. Согласно

25 ЯМР-анализу чистота данного вещества была > 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.12 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 5.6 Гц, 2H), 7.05 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 6.91 (dd, J = 7.3, 5.1 Гц, 1H), 5.98 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (d, J = 4.6 Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 101

(Цианометил)триметилфосфония иодид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой

5 Zaragoza и Stephensen (*J. Org. Chem.* 2001, 66, 2518-2521). Триметил фосфан в толуоле (80 мл, 80 ммоль) разбавляли путем добавления ТГФ (40 мл) и толуола (40 мл) в круглодонной колбе объемом 1 л и охлаждали в ледяной бане. К

реакционной смеси при постоянном интенсивном перемешивании добавляли по

10 каплям (цианометил)триметилфосфония иодид с получением желтовато-коричневого осадка. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь помещали в ультразвуковой аппарат для разрушения комков твердого вещества, и

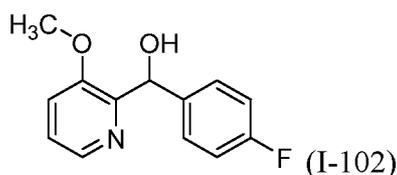
затем реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 4 часов. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили под вакуумом с

15 получением указанного в заголовке соединения (17,1 г, 88%). ЯМР-анализ подтверждал получение чистого желаемого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 4.03 (d, $J = 16.4$ Гц, 2H), 2.05 (d, $J = 15.4$ Гц, 9H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 102

20

(4-Фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метанол

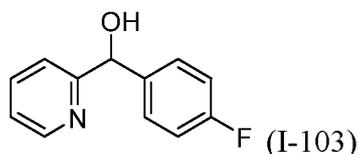


Промежуточное соединение 102 получали из подходящих исходных веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного соединения 100. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8.21 (dd, $J = 4.8, 1.1$ Гц, 1H),

25 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Гц, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 5.94 (d, $J = 6.9$ Гц, 1H), 5.50 (d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 103

(4-Фторфенил)(пиридин-2-ил)метанол

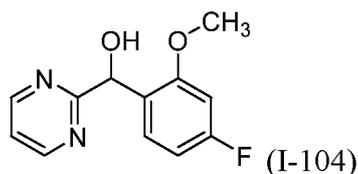


Промежуточное соединение 103 получали из подходящих исходных
 5 веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного
 соединения 100. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.59 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.65
 (td, $J = 7.6, 1.7$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Гц, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.2, 5.0$ Гц, 1H),
 7.14 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.04 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 5.75 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 5.43-5.14 (m,
 1H).

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 104

(4-Фтор-2-метоксифенил)(пиримидин-2-ил)метанол

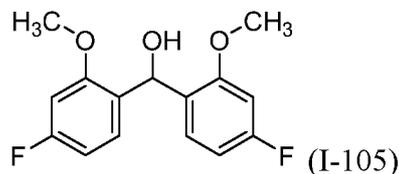


Промежуточное соединение 104 получали из подходящих исходных
 15 веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного
 соединения 100. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.77 (d, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.24 (t,
 $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Гц, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 5.4$ Гц,
 1H), 4.77 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.79 (s, 3H).

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 105

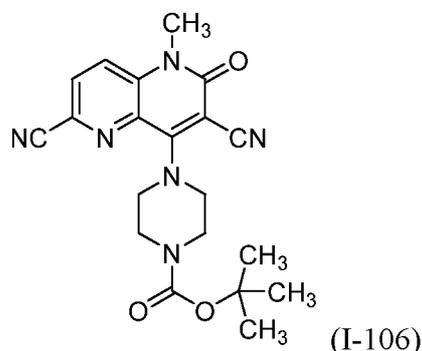
Бис(4-фтор-2-метоксифенил)метанол



Промежуточное соединение 105 получали из подходящих исходных
 25 веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного
 соединения 100. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.17 (dd, $J = 8.9, 7.0$ Гц, 2H),
 6.72-6.58 (m, 4H), 6.26 (d, $J = 3.2$ Гц, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.26 (уш. d, $J = 4.4$ Гц, 1H).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 106

трет-Бутил 4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



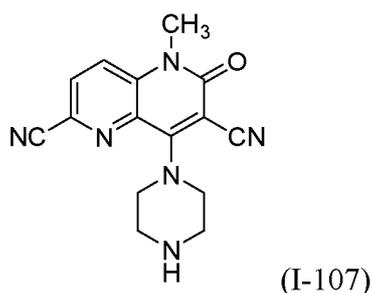
- 5 В герметично закрываемой реакционной пробирке смешивали *трет*-бутил 4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,335 ммоль), цинк (2,92 мг, 0,045 ммоль), цианид цинка (15,72 мг, 0,134 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и дихлорметана (54,6 мг, 0,067 ммоль). Данную реакционную смесь
- 10 помещали под вакуум и затем герметично закрывали в атмосфере азота. Твердое вещество суспендировали в NMP (2 мл) из нового, ранее не открываемого, флакона. Реакционную пробирку нагревали в течение 2,5 часа при 80°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ (MeOH/вода), используя в качестве буфера ТФУ, с
- 15 получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (95 мг, 67%). Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM
- 20 ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 395,12; время удерживания: 1,66 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
- 25 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость

потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 395,15; время удерживания: 1,66 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.26 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.83 (уш. s, 4H), 3.69-3.36 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 107

5-Метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



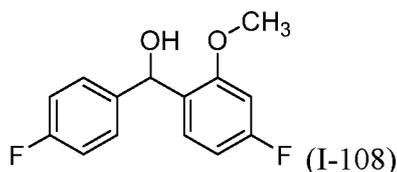
10 Промежуточное соединение 107 получали из *трет*-бутил 4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного соединения 99. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа введенного образца: колонка: Waters Aquity ВЕН С18, 2,1

15 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа

20 введенного образца: чистота: 91%; измеренная масса: 294,8; время удерживания: 0,87 мин.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 108

(4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метанол



25

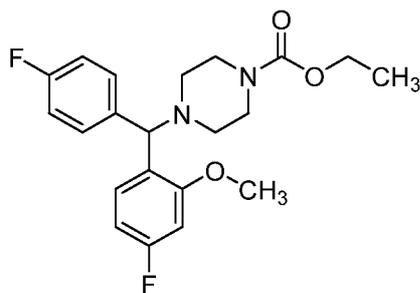
Промежуточное соединение 108 получали из подходящих исходных веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного

соединения 100. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.35 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Гц, 2H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.03 (t, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.71-6.58 (m, 2H), 6.03 (d, $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H, OH).

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 109

Этил 4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



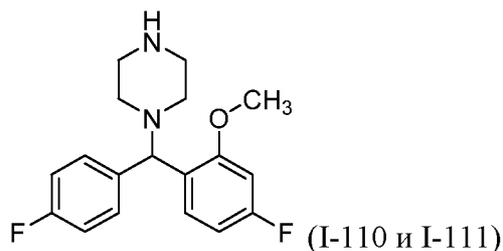
(I-109)

Промежуточное соединение 109 получали из подходящих исходных веществ в соответствии с общей методикой, описанной для Промежуточного соединения 100. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.58-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Гц, 2H), 6.96 (t, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.67 (td, $J = 8.3, 2.2$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J = 10.8, 2.2$ Гц, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (уш. t, $J = 4.6$ Гц, 4H), 2.46-2.24 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

15

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 110 и 111

1-((4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин



Этил 4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (3,6 г, 9,22 ммоль) смешивали с водой (23,05 мл) и метанолом (69,2 мл) в круглодонной колбе объемом 500 мл. Затем добавляли гидроксид калия (7,76 г, 138 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ/МС-анализа. После нагревания в течение 7 суток при температуре дефлегмации реакция казалась завершенной. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (5 x 30 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали,

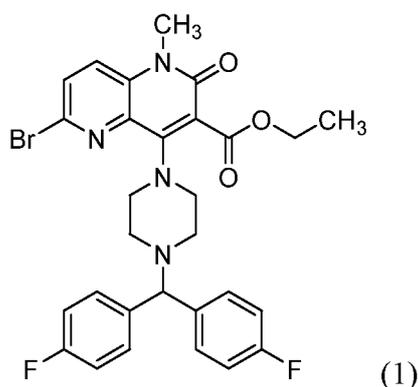
перерастворяли в диэтиловом эфире и сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали 2,9 г бледно-желтого масла, которое сушили в условиях глубокого вакуума в течение ночи. ЖХ/МС- и ЯМР-анализ подтверждали получение желаемого рацемического продукта. В алифатической области Н-ЯМР-спектра присутствовало четыре "экстра"-водорода. ¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.54 (t, *J* = 7.8 Гц, 1Н), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 5.6 Гц, 2Н), 6.95 (t, *J* = 8.5 Гц, 2Н), 6.66 (td, *J* = 8.3, 2.3 Гц, 1Н), 6.55 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Гц, 1Н), 4.71 (s, 1Н), 3.79 (d, *J* = 1.1 Гц, 3Н), 2.90 (t, *J* = 4.8 Гц, 4Н), 2.50-2.25 (m, 4Н), 1.68 (уш. s, 3Н). Энантиомеры разделяли путем хиральной хроматографии с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak AD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 10% MeOH/0,2% ДЭА/90% CO₂, давление: 150 бар (1,5·10⁷ Па), температура: 30°C, скорость потока: 100 мл/мин, УФ: 275 нм, объём вводимой пробы: 0,5 мл (~75 мг/мл в смеси EtOH:CHCl₃ (~9:1)), сбор фракций: режим Slope и Level без расхода вспомогательного газа, первый элюируемый энантиомер: 4,00' - 6,00', второй элюируемый энантиомер: 5,30' - 10,00'.

Промежуточное соединение 110 (1,1 г, выход: 75%) выделяли в качестве энантиомера, элюируемого первым. Промежуточное соединение 111 (1,1 г, выход: 75%) выделяли в качестве энантиомера, элюируемого вторым.

20

ПРИМЕР 1

Этил 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат

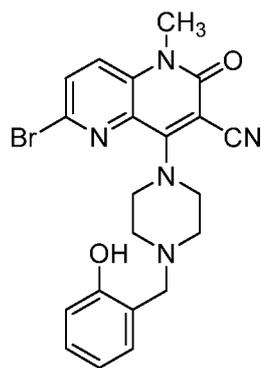


К раствору этил 6-бром-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (25 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (0,053 мл, 0,306 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-(трифторметил)сульфонил метансульфонамид (82 мг, 0,229 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 1-(бис(4-

фторфенил)метил)пиперазин (22,04 мг, 0,076 ммоль) и DIPEA (0,053 мл, 0,306 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя в качестве элюента смесь ацетонитрил-вода-ацетат аммония. Гомогенные фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг, выход: 9,2%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 2,6 мин, 597,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 5.7 Гц, 4H), 7.14 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 4.51 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.42 (уш. s, 4H), 2.51 (уш. s, 4H), 1.28 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

ПРИМЕР 2

6-Бром-4-(4-(2-гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



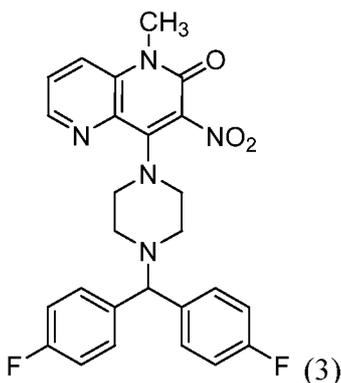
(2)

К раствору 6-бром-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (25 мг, 0,043 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 2-гидроксibenзальдегид (7,95 мг, 0,065 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборогидрид натрия (8,18 мг, 0,130 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 2 часов. Добавляли метанол, и полученную смесь фильтровали и затем

фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции объединяли и упаривали, используя центробежный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (9,3 мг, выход: 44,8%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 1,9 мин, 454,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.00-7.94 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.19 (уш. d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.13 (уш. t, J = 7.5 Гц, 1H), 6.89-6.66 (m, 2H), 3.88 (уш. s, 4H), 3.70 (уш. s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.71 (уш. s, 4H).

ПРИМЕР 3

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (400 мг, 0,838 ммоль) и карбонат калия (463 мг, 3,35 ммоль) смешивали с ДМФА (4189 мкл) в круглодонной колбе. Добавляли иодметан (119 мг, 0,838 ммоль), и данную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой. Жёлтое твердое вещество (0,26 г, 63%) собирали путем фильтрования и сушили в условиях глубокого вакуума. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.57 (dd, J = 4.4, 1.2 Гц, 1H), 8.04 (dd, J =

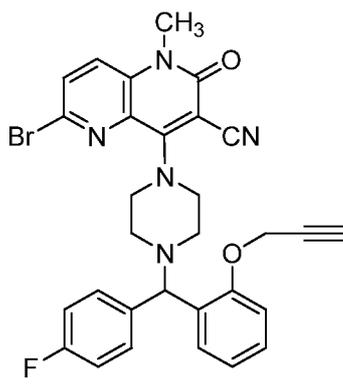
8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.7, 4.3$ Гц, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Гц, 4H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Гц, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (уш. s., 4H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 163.2, 160.7, 155.8, 148.3, 143.2, 137.9, 137.8, 136.3, 134.6, 132.3, 129.3, 129.2, 125.8, 122.4, 115.7, 115.5, 74.5, 51.9, 50.9, 29.3. Условия

5 аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3,0 мкм; подвижная фаза А: (5:95) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) метанол:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

10 Результаты ЖХ-МС: 3,2 минуты, 492 (M+H).

ПРИМЕРЫ 5-7

6-Бром-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



15

К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,084 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонат калия (23,15 мг, 0,167 ммоль) и 1-((4-фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (55,1 мг, 0,126 ммоль). Данную

20 реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

25 аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для

- определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,97. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,99. Указанное в заголовке соединение (29,2 мг) выделяли с выходом 59,3%. Данное рацемическое соединение очищали с использованием хиральной хроматографии СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография).
- Соединение Примера 6 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 7 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.
- Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В

в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

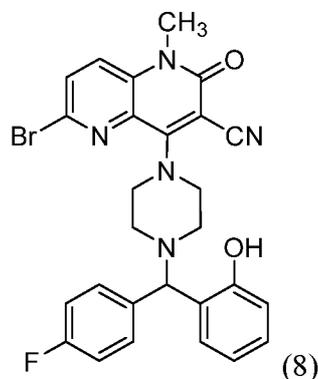
Пример 6: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 585,99; время удерживания: 2,32 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 585,94; время удерживания: 1,66 минуты. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,32; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 585,99. Соединение Примера 6 (7,4 мг) выделяли с выходом 15%.

Пример 7: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 585,97; время удерживания: 2,32 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 585,96; время удерживания: 1,66 минуты. Соединение Примера 7 (7,3 мг) выделяли с выходом 14,8%.

15

ПРИМЕРЫ 8-10

6-Бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К ДМФА-раствору (1 мл) 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,167 ммоль) добавляли карбонат калия (93 мг, 0,670 ммоль) и 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, 2 ТФУ (86 мг, 0,167 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 20

минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,05; время удерживания: 2,24 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,05; время удерживания: 1,47. Указанное в заголовке рацемическое соединение (25,8 мг) выделяли с выходом 28%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 9 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 10 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).

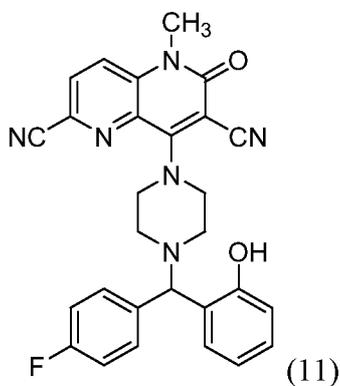
Пример 9: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
5 измеренная масса: 548,11; время удерживания: 1,78 мин. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,5%; измеренная масса: 548,08; время удерживания: 2,66 мин. Соединение Примера 9 (11,1 мг) после выделения имело чистоту 94%.

Пример 10: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
10 измеренная масса: 548,08; время удерживания: 1,78 мин. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,08; время удерживания: 2,66 мин. Соединение Примера 10 (11,8 мг) после выделения имело чистоту 100%.

15

ПРИМЕР 11

8-{4-[(4-Фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-
5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



ДМФА-раствор (1 мл) 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-
20 нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, ТФУ (20 мг, 0,049 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (6,85 мг, 0,049 ммоль) и 2-гидроксибензальдегида (5,98 мг, 0,049 ммоль) герметично закрывали в пробирке для микроволновой печи и нагревали в течение 2 часов при 150°C. Согласно ЖХ-МС-анализу в смеси присутствовало некоторое количество образовавшегося продукта реакции, но все
25 еще оставалось исходное вещество (5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил, ТФУ). Добавляли еще одну порцию 2-гидроксибензальдегида (5,98 мг, 0,049 ммоль) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (6,85 мг, 0,049 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 2 часов

при 150°C. ЖХ-МС-анализ показывал, что приблизительно 20% исходного вещества превратилось в желаемый продукт. Данное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий:

5 колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты

10 продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем

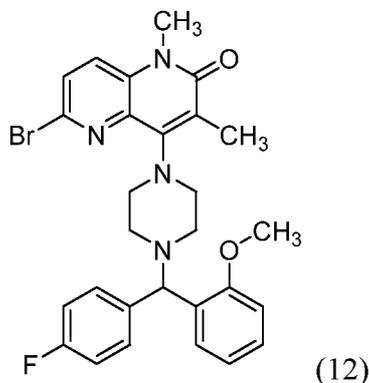
15 поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 495,14; время удерживания: 1,41 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

20 ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 495,14; время удерживания: 2,06 минуты.

25 Указанное в заголовке соединение (1,5 мг) выделяли с выходом 6,2%.

ПРИМЕРЫ 12-14

6-Бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 К ДМФА-раствору (1,5 мл) 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,167 ммоль) добавляли основание Хюнига (0,15 мл, 0,84 ммоль), и затем добавляли 1-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (89 мг, 0,167 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при
- 10 комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
- 15 градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
- 20 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
- 25 чистота: 100,0%; измеренная масса: 562,12; время удерживания: 2,46 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 562,12; время удерживания: 1,59 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (50,4 мг) выделяли с выходом 53,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 13 (первый элюируемый изомер) и Соединение Примера 14 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

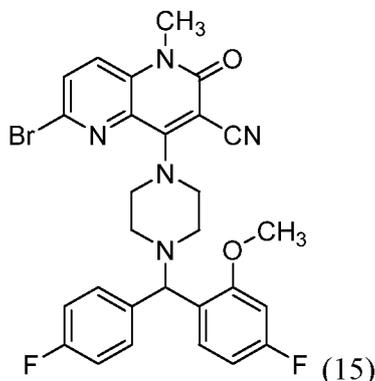
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 13: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 561,99; время удерживания: 2,4 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 562; время удерживания: 1,55 минуты. Соединение Примера 13 (15,2 мг) выделяли с выходом 16,2%.

Пример 14: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 562; время удерживания: 2,4 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 562; время удерживания: 1,55 минуты. Соединение Примера 14 (15,3 мг) выделяли с выходом 16,3%.

ПРИМЕРЫ 15-17

6-Бром-4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,167 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли карбонат калия (93 мг, 0,670 ммоль), и затем добавляли 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (92 мг, 0,167 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной
- 10 температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Наблюдалось образование осадка. Добавляли ДМФА (2 мл), затем этилацетат, и промывали водой и солевым раствором. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
- 15 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
- 20 продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем
- 25 поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 580,12; время удерживания: 2,49 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 580,05; время удерживания: 1,7 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (22,7 мг) выделяли с выходом 23,4%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

10 Соединение Примера 16 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 17 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 15 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

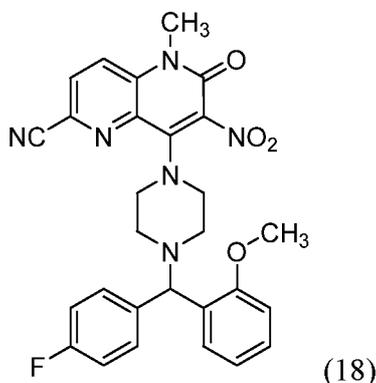
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 20 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

25 Пример 16: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 580,07; время удерживания: 2,49 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 580,09; время удерживания: 1,66 минуты. Соединение Примера 16 (7,5 мг) выделяли с выходом 7,7%.

30 Пример 17: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 580,1; время удерживания: 2,49 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 580,1; время удерживания: 1,66 минуты. Соединение Примера 17 (7,4 мг) выделяли с выходом 7,6%.

ПРИМЕРЫ 18-20

8-{4-[(4-Фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



5

К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0,113 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,099 мл, 0,567 ммоль), и затем добавляли 1-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (59,9 мг, 0,113 ммоль). Данную

10 реакцию смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

15 аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 47-87% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;

25 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,17; время удерживания: 2,38 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,15; время удерживания: 1,62 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (42,4 мг) выделяли с выходом 70%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 19 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 20 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

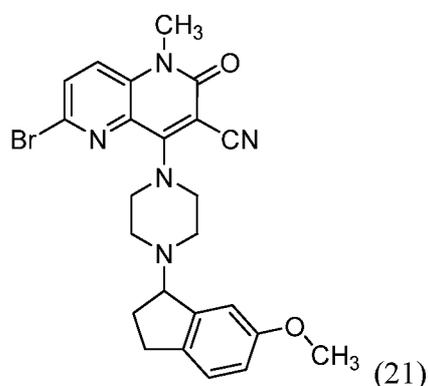
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 19: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,16; время удерживания: 2,38 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 529,18; время удерживания: 1,62 минуты. Соединение Примера 19 (9 мг) выделяли с выходом 29%.

Пример 20: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,17; время удерживания: 2,38 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,15; время удерживания: 1,62 минуты. Соединение Примера 20 (9,9 мг) выделяли с выходом 33%.

ПРИМЕР 21

6-Бром-4-[4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5

К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,167 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли карбонат калия (93 мг, 0,670 ммоль), и затем добавляли 1-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин, 2 ТФУ (77 мг, 0,167 ммоль). Данную реакционную смесь

10 перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:

15 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода

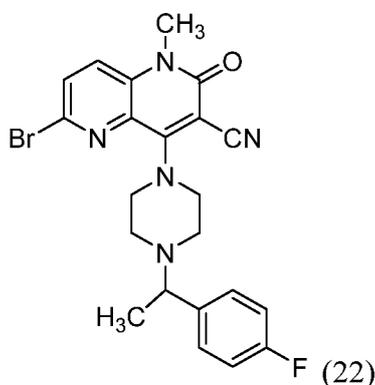
20 образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;

25 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,0%; измеренная масса: 494,06; время удерживания: 1,35 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца:
 5 чистота: 97,9%; измеренная масса: 494,08; время удерживания: 2,09 минуты. Указанное в заголовке соединение (19,7 мг) выделяли с выходом 59,5%.

ПРИМЕРЫ 22-24

10 6-Бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,067 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазина (27,9 мг, 0,134 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,035 мл, 0,201 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение
 15 ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ
 20 ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 42-82% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали
 25 аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0%

В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 470,05; время удерживания: 2,11 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца:

5 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220

10 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 470,05; время удерживания: 1,3 минуты. Указанное в заголовке соединение (19,8 мг) выделяли с выходом 62,8%. Данное рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

15 Пример 23 (первый элюируемый изомер) и Пример 24 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1

20 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

25 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость

30 потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

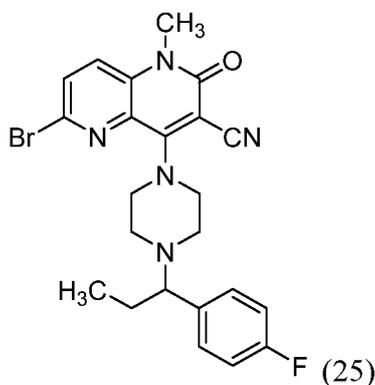
Пример 23: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 470,06; время удерживания: 2,11 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 470,05; время

удерживания: 1,26 минуты. Соединение Примера 23 (6,2 мг) выделяли с выходом 19,7%.

Пример 24: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 470,03; время удерживания: 2,11 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,5%; измеренная масса: 470,04; время удерживания: 1,26 минуты. Соединение Примера 24 (6,3 мг) выделяли с выходом 20%.

ПРИМЕРЫ 25-27

10 6-Бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,050 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,026 мл, 0,151 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин (22,34 мг, 0,100 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge
15 С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 41-81% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
25 использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 484,1; время удерживания: 1,4 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 484,06; время удерживания: 2,26 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (20,4 мг) выделяли с выходом 84,2%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 26 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 27 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

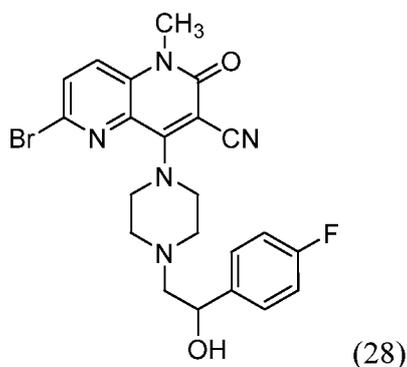
Пример 26: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,7%; измеренная масса: 483,96; время удерживания: 1,53 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 483,97; время

удерживания: 2,19 минуты. Соединение Примера 26 (7,6 мг) выделяли с выходом 31,4%.

Пример 27: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 483,96; время удерживания: 1,34 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,7%; измеренная масса: 483,97; время удерживания: 2,19 минуты. Соединение Примера 27 (7,4 мг) выделяли с выходом 30,6%.

ПРИМЕРЫ 28-30

10 6-Бром-4-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,050 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,026 мл, 0,151 ммоль) и смесь 1-(4-фторфенил)-2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола, ТФУ и 2-(4-фторфенил)-2-(пиперазин-1-ил)этанола, ТФУ (34,0 мг, 0,100 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 25-70% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие изомер, представляющий собой вторичный спирт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH

C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,9%; время удерживания: 1,16; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 485,91. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,61; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 485,93. Указанное в заголовке рацемическое соединение (15,4 мг) выделяли с выходом 62%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров. Изомер 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил также выделяли.

Соединение Примера 29 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 30 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В

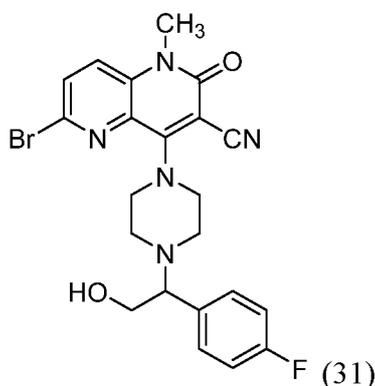
в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 29: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,3%; измеренная масса: 486,06; время удерживания: 1,65 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,0%; измеренная масса: 486,05; время удерживания: 1,21 минуты. Соединение Примера 29 (6,2 мг) выделяли с выходом 25,5%.

Пример 30: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 486,06; время удерживания: 1,65 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 486,03; время удерживания: 1,21 минуты. Соединение Примера 30 (5,3 мг) выделяли с выходом 21,8%.

ПРИМЕР 31

6-Бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



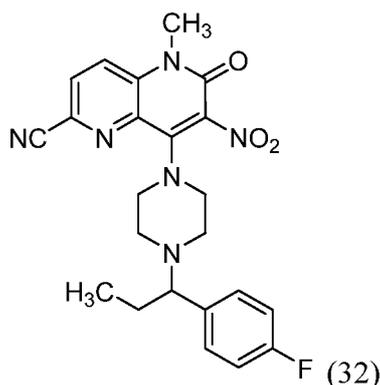
Фракции, содержащие изомер, представляющий собой первичный спирт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,2%; время удерживания: 1,2; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 485,93. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,2%; время удерживания: 1,72; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 485,95. Указанное в заголовке соединение (3,5 мг) выделяли с выходом 14,4%.

10

ПРИМЕРЫ 32-34

8-{4-[1-(4-Фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



15 К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин (18,48 мг, 0,083 ммоль) и затем основание Хюнига (0,040 мл, 0,227 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода

25

образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,14; время удерживания: 1,33 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,15; время удерживания: 2,17 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (27,3 мг) выделяли с выходом 79,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 33 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 34 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

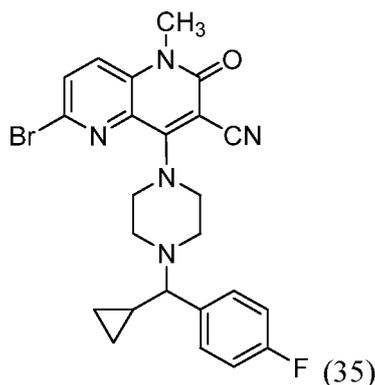
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 33: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 451,11; время удерживания: 1,33 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,15; время удерживания: 2,17 минуты. Соединение Примера 33 (7,7 мг) выделяли с выходом 5 22,5%.

Пример 34: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,13; время удерживания: 1,33 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,14; время удерживания: 2,17 минуты. Соединение Примера 34 (8,4 мг) выделяли с выходом 10 24,5%.

ПРИМЕР 35

6-Бром-4-{4-[циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



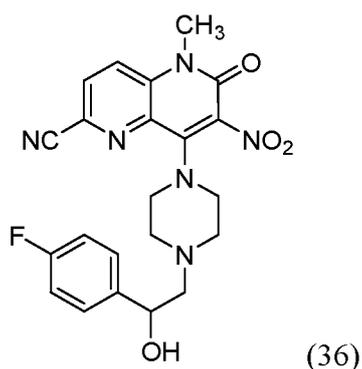
15 К раствору 1-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазина, ТФУ (23,34 мг, 0,067 ммоль) и 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,067 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,012 мл, 0,067 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем 20 встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали 25 путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 43-83% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты

продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 496,13; время удерживания: 2,25 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 496,07; время удерживания: 1,39 минуты. Указанное в заголовке соединение (5,1 мг) выделяли с выходом 15,3%.

ПРИМЕР 36

8-{4-[2-(4-Фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

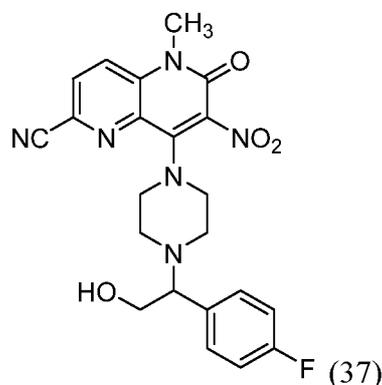


Смесь 5-метил-7-нитро-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,064 ммоль) и 2-(4-фторфенил)оксирана (26,4 мг, 0,191 ммоль) в этаноле (2 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. Добавляли ДМФА (2 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 45 минут. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 50%-ное превращение исходных веществ. Реакционную смесь

нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 1 часа. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 80%-ное превращение с образованием желаемого продукта. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200
5 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-80% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного
10 испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
15 от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 453,11; время удерживания: 1,2 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
20 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса:
25 453,13; время удерживания: 1,74 минуты. Указанное в заголовке соединение (3,2 мг) выделяли с выходом 11,1%.

ПРИМЕР 37

8-{4-[1-(4-Фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

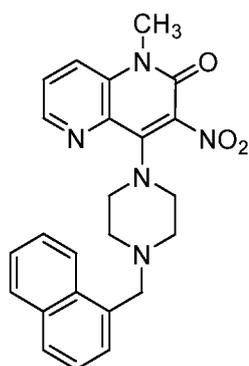


- 5 Второй изомер выделяли при синтезе 8-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила и очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-80% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
- 10 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,8%; измеренная масса: 453,16; время удерживания: 1,16 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса:
- 25

453,1; время удерживания: 1,61 минуты. Указанное в заголовке соединение (1,2 мг) выделяли с выходом 4,1%.

ПРИМЕР 38

- 5 1-Метил-4-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он



(38)

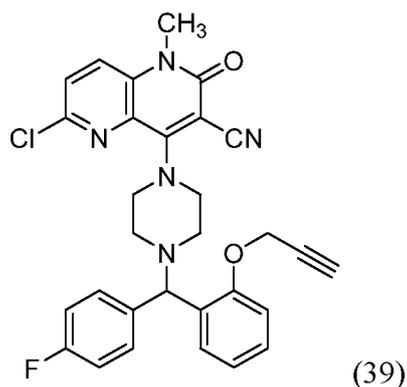
К раствору 4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,048 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли гидрид натрия (2,311 мг, 0,096 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли иодметан (6,02 мкл, 0,096 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC

ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 430,0; время удерживания: 2,5 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,7%; измеренная масса: 430,0; время удерживания: 1,5 минуты. Указанное в заголовке соединение (5,4 мг) выделяли с выходом 26,2%.

10

ПРИМЕР 39

6-Хлор-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

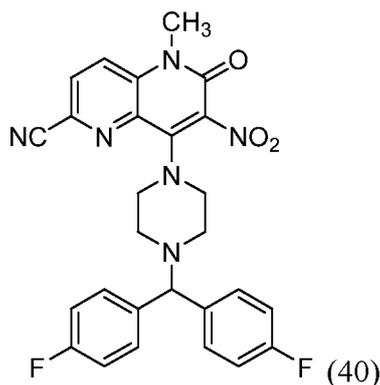


15 К раствору 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (32 мг, 0,126 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,066 мл, 0,378 ммоль) и затем 1-((4-фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин, ТФУ (60,7 мг, 0,139 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при 20 комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 25 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 542,05; время удерживания: 1,54 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 542,05; время удерживания: 2,32 минуты. Указанное в заголовке соединение (33,8 мг) выделяли с выходом 49,5%.

ПРИМЕР 40

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



ДМФА барботировали азотом в течение 1 часа. В пробирку объемом 1 драхма вносили цинк (0,95 мг, 0,015 ммоль), димер бром(три-*трет*-бутилфосфин)палладия (I) (9,96 мг, 0,013 ммоль) и 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (21,38 мг, 0,037 ммоль). Добавляли барботированный ДМФА (0,3 мл), и данную смесь закрывали в атмосфере азота и погружали на 15 минут в масляную баню с температурой 50°C. Добавляли дицианоцинк (2,86 мг, 0,024 ммоль).

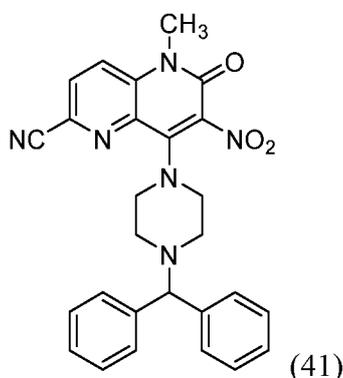
Реакционную смесь закрывали в атмосфере азота и погружали на 3 часа в масляную баню с температурой 50°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200
5 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного
10 испарителя. Указанное в заголовке соединение (11,4 мг) выделяли с выходом 59,7%.

Альтернативный синтез. Раствор 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (750 мг, 2,83 ммоль) в ДМФА (6 мл) смешивали с 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазином (899 мг, 3,12 ммоль), и
15 затем добавляли основание Хюнига (0,990 мл, 5,67 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ, используя в качестве буферного раствора водный ацетонитрил с ацетатом аммония, с получением
20 желтого твердого вещества (1,02 г). Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM
25 ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;
30 температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 517,0; время удерживания: 2,4 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода

образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 517,0; время удерживания: 1,7
 минуты. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.88 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J = 8.9$
 Гц, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Гц, 4H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Гц, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (s,
 3H), 3.62-3.55 (m, 4H), 2.64 (уш. s, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, хлороформ-d) δ 163.0,
 161.0, 155.4, 147.0, 138.0, 137.7, 137.7, 135.9, 132.4, 129.5, 129.2, 129.2, 126.0,
 123.1, 116.5, 115.8, 115.6, 74.3, 51.6, 51.2, 29,7.

ПРИМЕР 41

10 8-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил

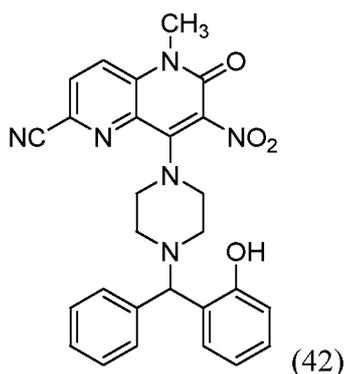


ДМФА барботировали азотом в течение 1 часа. В пробирку объемом 1
 драхма вносили цинк (1,2 мг, 0,018 ммоль), димер бром(три-*трет*-
 бутилфосфин)палладия (I) (16 мг, 0,021 ммоль) и 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-
 15 ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (22,82 мг, 0,043 ммоль).
 Добавляли барботированный ДМФА (0,3 мл), и данную смесь закрывали в
 атмосфере азота. Пробирку погружали на 15 минут в масляную баню с
 температурой 50°C. Добавляли дицианоцинк (3,7 мг, 0,032 ммоль). Пробирку
 герметично закрывали в атмосфере азота и погружали на 3 часа в масляную баню
 20 с температурой 50°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена.
 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с
 использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер
 частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом
 аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
 25 градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5
 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,
 объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для
 определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с

использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 481,0; время удерживания: 2,4 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 481,0; время удерживания: 1,6 минуты. Указанное в заголовке соединение (13 мг) выделяли с выходом 62,9%.

ПРИМЕР 42

8-(4-((2-Гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

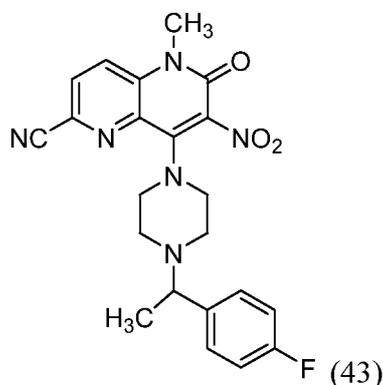


ДМФА барботировали азотом в течение 1 часа. В пробирке объемом 1 драхма смешивали цинк (0,95 мг, 0,015 ммоль), димер бром(три-*tert*-бутилфосфин)палладия (I) (9,96 мг, 0,013 ммоль) и 6-бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (22,02 мг, 0,040 ммоль). Добавляли ДМФА (0,3 мл). Пробирку закрывали в атмосфере азота и погружали на 15 минут в масляную баню с температурой 50°C. Добавляли дицианоцинк (2,86 мг, 0,024 ммоль). Пробирку герметично

закрывали в атмосфере азота и погружали на 3 часа в масляную баню с температурой 50°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,4%; измеренная масса: 550,0; время удерживания: 2,3 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,0%; измеренная масса: 550,0; время удерживания: 1,6 минуты. Указанное в заголовке соединение (5 мг) выделяли с выходом 25,2%.

ПРИМЕРЫ 43-45

8-(4-(1-(4-Фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



- 5 К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,060 ммоль) и 1-(1-фенилэтил)пиперазина (50,6 мг, 0,121 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,032 мл, 0,181 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена.
- 10 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 37-77% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4
- 15 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 437,11; время удерживания: 2,05 минуты.
- 25 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в

течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 437,11; время удерживания: 1,23 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (18 мг) выделяли с выходом 68,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 44 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 45 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минут; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

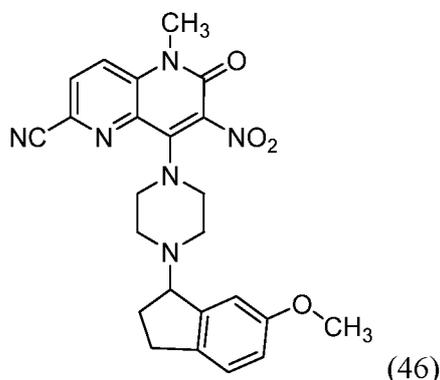
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 44: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,5%; измеренная масса: 437,14; время удерживания: 1,24 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 437,11; время удерживания: 2,06 минуты. Соединение Примера 44 (6,7 мг) выделяли с выходом 25,6%.

Пример 45: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,5%; измеренная масса: 437,14; время удерживания: 1,24 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 437,11; время удерживания: 2,06 минуты. Соединение Примера 45 (7,2 мг) выделяли с выходом 27,5%.

ПРИМЕР 46

8-(4-(6-Метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



5 К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,060 ммоль) и 1-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазина (55,7 мг, 0,121 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,032 мл, 0,181 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-

10 МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 41-81% В в течение 20

15 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;

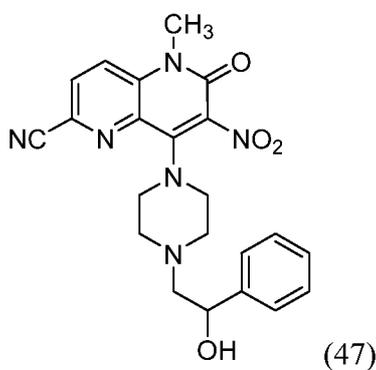
20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:

25 чистота: 99,3%; измеренная масса: 461,15; время удерживания: 2,03 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 461,15; время удерживания: 1,29 минуты. Указанное в заголовке соединение (16,1 мг) выделяли с выходом 58,3%.

ПРИМЕР 47

8-(4-(2-Гидрокси-1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

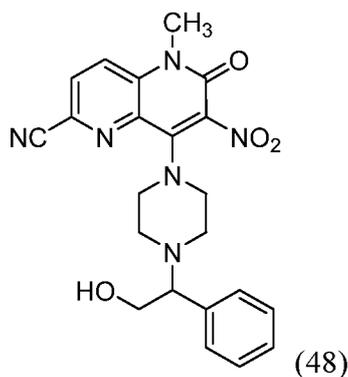


К 5-метил-7-нитро-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрилу (20 мг, 0,064 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 2-фенилоксиран (15,29 мг, 0,127 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение ночи. ЖХ-МС анализ указывал на отсутствие желаемого продукта. Добавляли ДМФА (2 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 минут. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 50%-ное превращение исходных веществ. Реакционную смесь нагревали в течение 45 минут при 120°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 25-75% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters

XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75
 5 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 435,14; время удерживания: 1,68 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная
 10 фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 435,16; время удерживания: 1,16 минуты. Указанное в заголовке
 15 соединение (7,1 мг) выделяли с выходом 25,5%.

ПРИМЕР 48

8-(4-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



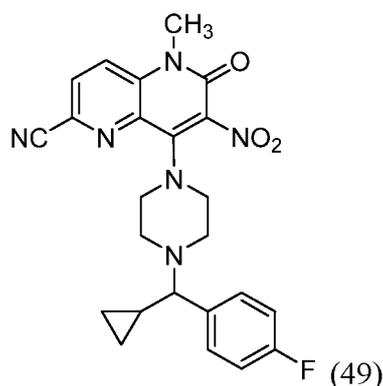
20

Второй изомер выделяли при синтезе 8-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters
 25 XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75

минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса:
 435,12; время удерживания: 1,56 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца:
 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
 5 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная
 фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура:
 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В
 в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220
 10 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная
 масса: 435,12; время удерживания: 1,13 минуты. Указанное в заголовке
 соединение (2,2 мг) выделяли с выходом 8%.

ПРИМЕРЫ 49-51

8-(4-(Циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-
 15 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 1-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазина ТФУ (26,3 мг,
 0,076 ммоль) и 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-
 карбонитрила (20 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига
 20 (0,013 мл, 0,076 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем
 встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-
 анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали
 путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка:
 XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
 25 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)
 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 41-81% В в течение 20
 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20
 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с

использованием центробежного испарителя. Полученное вещество дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 32-72% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минуты; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

10 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,12; время удерживания: 1,35 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,12; время удерживания: 2,18 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (13,7 мг) выделяли с выходом 39%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

25

Соединение Примера 50 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 51 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

30

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с

0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

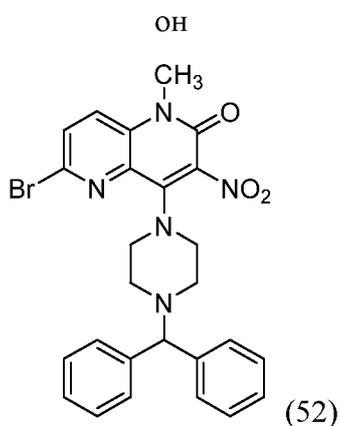
10 Пример 50: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,03; время удерживания: 1,35 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,03; время удерживания: 2,15 минуты. Соединение Примера 50 (6,7 мг) выделяли с выходом 19,1%.

15 Пример 51: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,02; время удерживания: 1,35 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 463,02; время удерживания: 2,16 минуты. Соединение Примера 51 (6,5 мг) выделяли с выходом 18,5%.

20

ПРИМЕР 52

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-

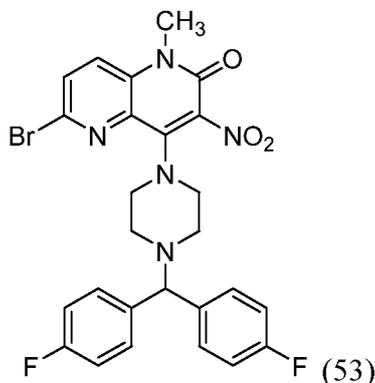


25 К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (20 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль) и 1-бензгидрилпиперазин (15,85 мг, 0,063 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-

анализу реакция была завершена. Полученный прозрачный желтый раствор очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 534,0; время удерживания: 2,6 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 83,0%; измеренная масса: 534,0; время удерживания: 1,6 минуты. Указанное в заголовке соединение (9,8 мг) выделяли с выходом 29,1%.

ПРИМЕР 53

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-
нафтиридин-2(1*H*)-он

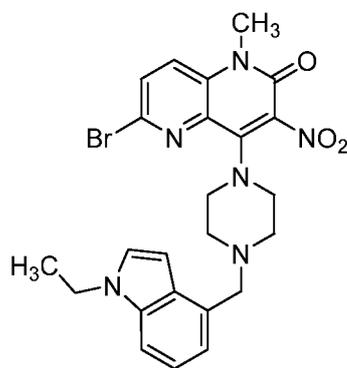


- 5 К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (18,11 мг, 0,063 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученный прозрачный
- 10 желтый раствор очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут;
- 15 скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC
- 25 BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты;

скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 570,0; время удерживания: 2,6 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 570,0; время удерживания: 1,8 минуты. Указанное в заголовке
5 соединение (16,4 мг) выделяли с выходом 45,6%.

ПРИМЕР 54

6-Бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-
нафтиридин-2(1*H*)-он



(54)

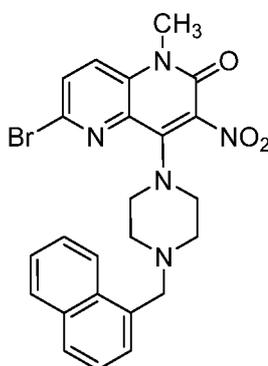
10

К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль) и 1-этил-4-(пиперазин-1-илметил)-1*H*-индол, 2 ТФУ (29,6 мг, 0,063 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи.
15 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученный прозрачный желтый раствор очищали с использованием обратнофазовой ВЭЖХ для очистки. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
20 градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с
25 использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;

температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 524,9; время удерживания: 2,3 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 524,9; время удерживания: 1,5 минуты. Указанное в заголовке соединение (14,9 мг) выделяли с выходом 45%.

ПРИМЕР 55

15 6-Бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



(55)

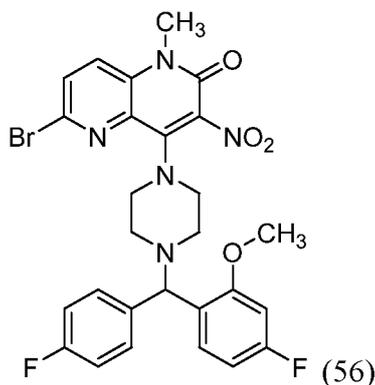
К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (20 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(нафталин-1-илметил)пиперазин (17,05 мг, 0,075 ммоль), и затем добавляли DIPEA (0,033 мл, 0,188 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,

объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 508,0; время удерживания: 2,5 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100%; измеренная масса: 508,0; время удерживания: 1,5 минуты. Указанное в заголовке соединение (18,3 мг) выделяли с выходом 57,1%.

20

ПРИМЕРЫ 56-58

6-Бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин, ТФУ (102 мг, 0,235 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,471 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное

неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; 5 градиент: 18-58% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: 10 колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 15 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; 20 скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; время удерживания: 2,57; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 599,97. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,5%; время удерживания: 1,69; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 600. Указанное в заголовке рацемическое соединение (52,5 25 мг) выделяли с выходом 55,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Пример 57 (первый элюируемый изомер) и Пример 58 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образцы дважды 30 анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

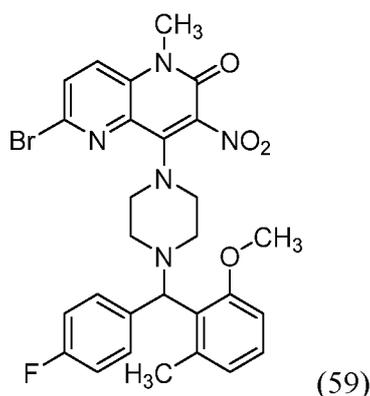
Пример 57: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,71; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 599,95. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,76; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 599,98. Соединение Примера 57 (13,2 мг) выделяли с выходом 14%.

Пример 58: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,71; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 599,96. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; время удерживания: 1,75; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 599,98. Соединение Примера 58 (13,7 мг) выделяли с выходом 14,5%.

20

ПРИМЕРЫ 59-61

6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-метокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (30 мг, 0,052 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат цезия (50,3 мг, 0,155 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, и добавляли иодистый метил (9,66 мкл, 0,155 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,67; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 595,95. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,73; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 595,96. Указанное в заголовке рацемическое соединение (17,1 мг) выделяли с выходом 55,1%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 60 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 61 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образцы дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

- 5 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

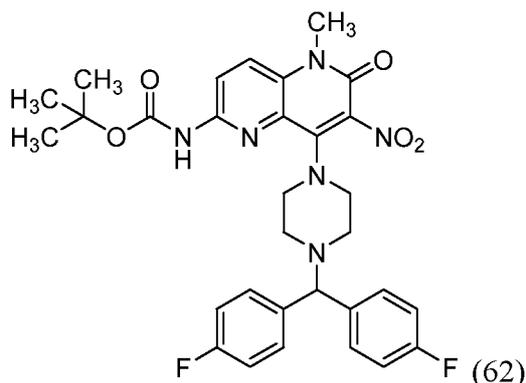
- 10 Пример 60: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,65; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 595,97. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,67; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 595,96.
- 15 Соединение Примера 60 (5,4 мг) выделяли с выходом 17,4%.

Пример 61: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,65; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 595,96. Соединение Примера 61 (5,1 мг) выделяли с выходом 16,4%.

20

ПРИМЕР 62

трет-Бутил (8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат



- 25 Смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (9,38 мг, 10,24 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (17,77 мг, 0,031 ммоль), *трет*-бутилкарбамата (39,0 мг, 0,333 ммоль), карбоната цезия (125 мг, 0,384 ммоль) и 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (146 мг, 0,256 ммоль) помещали в атмосферу аргона.

Добавляли диоксан (2560 мкл) и H₂O (5,53 мкл, 0,307 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали в атмосфере аргона и нагревали при 100°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Растворитель удаляли. Остаток очищали на системе BIOTAGE™ MPLC с использованием смеси

5 гексаны: этилацетат (1:1) и колонки с силикагелем (24 г). Собирали фракции, соответствующие указанному в заголовке соединению, с получением 160 мг продукта в виде светло-желтой пленки. Образец массой 10 мг очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge

10 C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты

15 продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

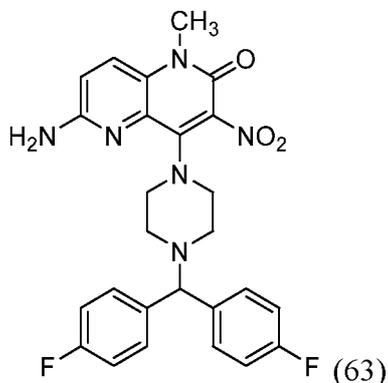
20 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

25 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,7%; время удерживания: 2,55; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 607,03. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота:

30 97,0%; время удерживания: 1,79; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 607,04. Указанное в заголовке соединение (3,2 мг) выделяли с выходом 32%.

ПРИМЕР 63

6-Амино-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

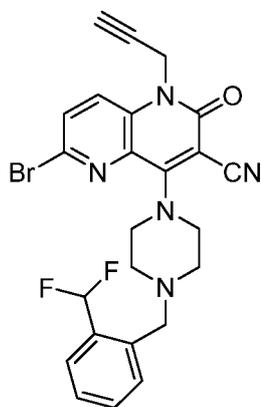


- 5 Раствор *tert*-бутил (8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамата (150 мг, 0,247 ммоль) в дихлорметане (3 мл) смешивали с ТФУ (0,5 мл, 6,49 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Растворитель удаляли с
- 10 получением желтого твердого вещества. Образец массой 6 мг очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 20
- 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN
- 20 C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-
- 25 го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3

минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,8%; время удерживания: 2,16; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 507,1. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 507,08. Указанное в заголовке соединение (3,4 мг) выделяли с выходом 55,9%.

ПРИМЕР 64

10 6-Бром-4-(4-(2-(дифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(64)

К 2-(дифторметил)бензальдегиду (16,05 мг, 0,103 ммоль) добавляли полимерный *N,N,N*-триметил-1-(*para*-толил)метанамония цианоборгидрид (4,1 ммоль/г) (35 мг, 0,144 ммоль). Добавляли смесь 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (25 мг, 0,051 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и уксусной кислоты (0,250 мл). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена.

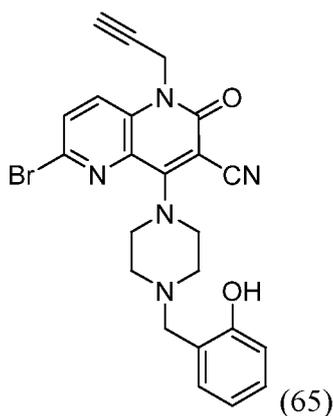
20 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 18 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 512,04; время удерживания: 2,39 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 512,05; время удерживания: 1,68 минуты. Указанное в заголовке соединение (16,6 мг) выделяли с выходом 63,5%.

ПРИМЕР 65

6-Бром-4-(4-(2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

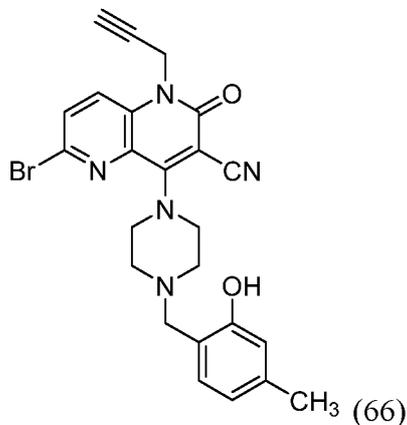


Раствор 2-гидроксибензальдегида (22,60 мг, 0,185 ммоль), 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (60 мг, 0,123 ммоль) и цианоборгидрида натрия (15,51 мг, 0,247 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 30%-ное превращение исходных веществ. Полученное неочищенное вещество очищали

путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 477,99; время удерживания: 1,97 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 477,98; время удерживания: 1,18 минуты. Указанное в заголовке соединение (16,7 мг) выделяли с выходом 28,4%.

ПРИМЕР 66

6-Бром-4-(4-(2-гидрокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



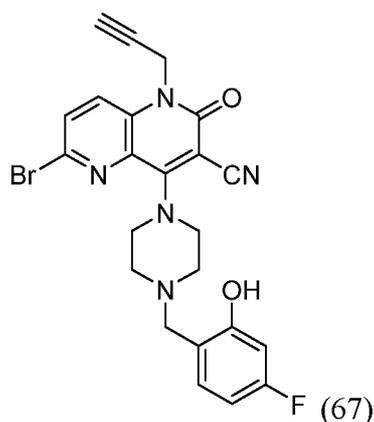
- 5 Раствор 2-гидрокси-4-метилбензальдегида (7,56 мг, 0,056 ммоль) и 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (18 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (4,65 мг, 0,074 ммоль). Данную реакционную смесь
- 10 перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:
- 15 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 47-87% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода
- 20 образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
- 25 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 492,02; время удерживания: 2,19 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 492,05; время удерживания: 1,33 минуты. Указанное в заголовке соединение (8 мг) выделяли с выходом 43,9%.

10

ПРИМЕР 67

6-Бром-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Раствор 4-фтор-2-гидроксибензальдегида (7,78 мг, 0,056 ммоль) и 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (18 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (4,65 мг, 0,074 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 42-82% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты

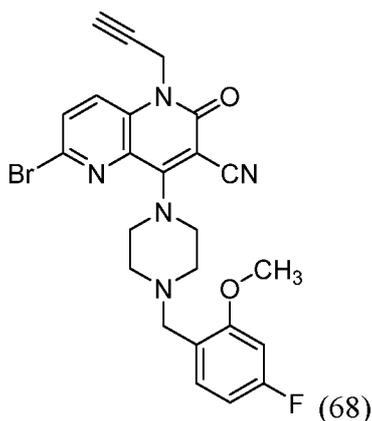
продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 496,05; время удерживания: 1,28 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 496,04; время удерживания: 2,11 минуты.

Указанное в заголовке соединение (9,8 мг) выделяли с выходом 53,4%.

ПРИМЕР 68

6-Бром-4-(4-(4-фтор-2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

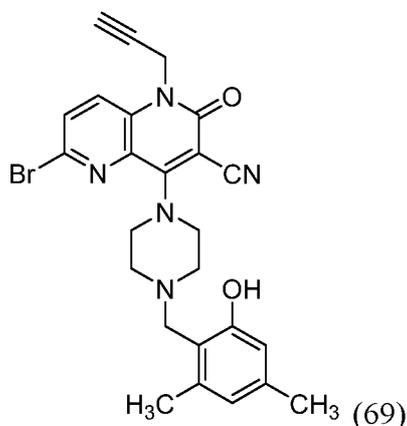


Раствор 4-фтор-2-метоксибензальдегида (8,56 мг, 0,056 ммоль) и 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (18 мг, 0,037 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (4,65 мг, 0,074 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.

Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 42-82% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,09; время удерживания: 2,11 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,07; время удерживания: 1,41 минуты. Указанное в заголовке соединение (4,9 мг) выделяли с выходом 25,9%.

ПРИМЕР 69

6-Бром-4-(4-(2-гидрокси-4,6-диметилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



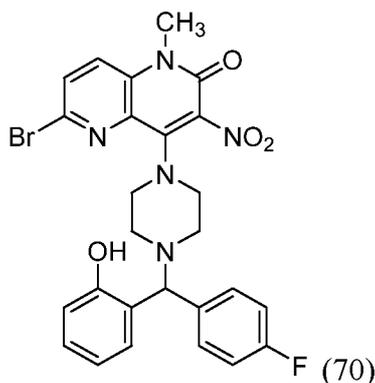
- 5 Раствор 2-гидрокси-4,6-диметилбензальдегида (11,58 мг, 0,077 ммоль) и 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (25 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (6,46 мг, 0,103 ммоль). Данную реакционную смесь
- 10 перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В:
- 15 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 35-83% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода
- 20 образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
- 25 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 506,04; время удерживания: 2,27 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 506,08; время удерживания: 1,46 минуты. Указанное в заголовке соединение (9,9 мг) выделяли с выходом 38,3%.

10

ПРИМЕР 70

6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

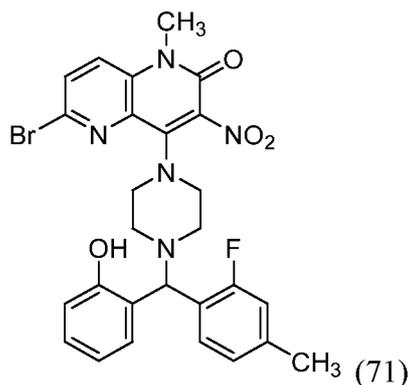


В пробирку для микроволновой печи вносили (4-фторфенил)бороновую кислоту (13,99 мг, 0,100 ммоль), салицилальдегид (12,21 мг, 0,100 ммоль) и 6-бром-1-метил-3-нитро-4-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (36,8 мг, 0,1 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 2 часов при 150°C в микроволновой печи Biotage™ Initiator. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:

колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,0%; время удерживания: 1,59; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 567,99. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,42; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 568,02. Указанное в заголовке соединение (3 мг) выделяли с выходом 5,3%.

ПРИМЕР 71

6-Бром-4-(4-((2-фтор-4-метилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

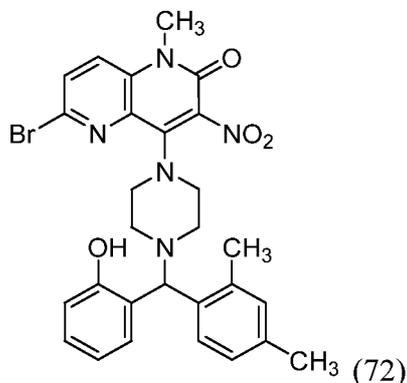


В пробирку для микроволновой печи вносили (2-фтор-4-метилфенил)бороновую кислоту (15,39 мг, 0,100 ммоль), салицилальдегид (12,21 мг, 0,100 ммоль) и 6-бром-1-метил-3-нитро-4-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (36,8 мг, 0,1 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 2 часов при 150°C в микроволновой печи Biotage™ Initiator. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Данное неочищенное вещество очищали путем

препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,69, 1,72; наблюдаемые аддукты: [M+H], измеренные массы: 582, 582. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,1%; время удерживания: 2,51, 2,56; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 582. Указанное в заголовке соединение (2,1 мг) выделяли с выходом 3,6%.

ПРИМЕР 72

6-Бром-4-(4-((2,4-диметилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



5 Соединение Примера 72 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза 6-бром-4-{4-[(2-фтор-4-метилфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-она. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge

10 C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с

15 использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

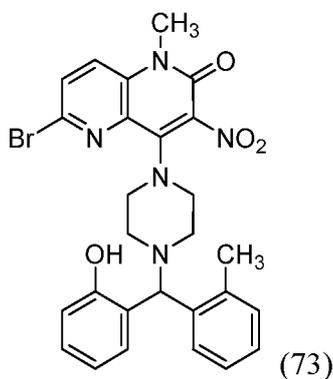
20 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

25 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца:

чистота: 100,0%; время удерживания: 2,59; наблюдаемые аддукты: [M+H];
 измеренные массы: 577,98. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота:
 98,3%; время удерживания: 1,72; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные
 массы: 577,99. Указанное в заголовке соединение (2,1 мг) выделяли с выходом
 5 3,6%.

ПРИМЕР 73

6-Бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(*орто*-толил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-
 нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



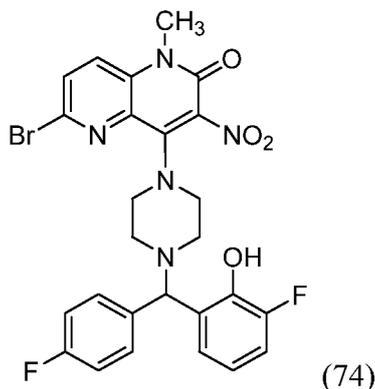
10

Соединение Примера 73 получали в соответствии с общей методикой,
 использованной для синтеза 6-бром-4-{4-[(2-фтор-4-метилфенил)(2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-она. Полученное неочищенное вещество очищали путем
 15 препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge
 С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)
 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20
 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20
 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
 использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
 продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-
 МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН
 С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
 25 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)
 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-
 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты;
 скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-

го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,48; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 564,01. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,2%; время удерживания: 1,59; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 564,01. Указанное в заголовке соединение (6,2 мг) выделяли с выходом 15%.

ПРИМЕРЫ 74-76

6-Бром-4-(4-((3-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-фтор-6-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (99 мг, 0,235 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,471 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для

определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 92,2%; время удерживания: 1,73; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,98. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,42; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,95. Указанное в заголовке соединение (60,7 мг) выделяли с выходом 65,9%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 75 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 76 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образца дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

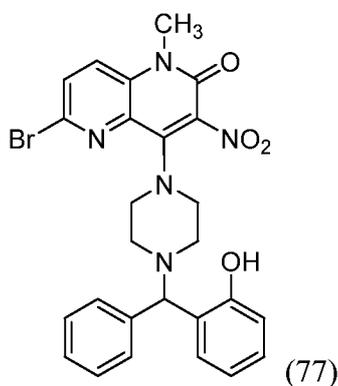
0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Пример 75: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,31; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,97. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,98. Соединение Примера 75 (21 мг) выделяли с выходом 22,8%.

Пример 76: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,31; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,97. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,67, 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H],[M+H]; измеренные массы: 585,98, 585,98. Соединение Примера 76 (21,8 мг) выделяли с выходом 23,7%.

ПРИМЕРЫ 77-79

15 6-Бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-(фенил(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (90 мг, 0,235 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,471 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с

использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ТФУ)-2: чистота: 96,3%; время удерживания: 1,65; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 550. Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ацетат аммония)-2: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,34; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 550. Указанное в заголовке рацемическое соединение (27 мг) выделяли с выходом 31%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 78 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 79 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образца дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

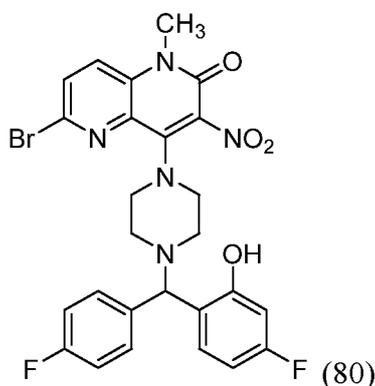
Пример 78: Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ТФУ)-2: чистота: 96,3%; время удерживания: 1,65; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 550;

5 Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ацетат аммония)-2: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,34; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 550. Соединение Примера 78 (11,4 мг) выделяли с выходом 13,2%.

Пример 79: Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ТФУ)-2: чистота: 95,4%; время удерживания: 1,63; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 10 550,04; Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ацетат аммония)-2: чистота: 96,2%; время удерживания: 2,35; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 550,01. Соединение Примера 79 (11,3 мг) выделяли с выходом 13,1%.

ПРИМЕРЫ 80-82

15 6-Бром-4-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 5-фтор-2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (99 мг, 0,235 ммоль) и DIPEA (0,082 мл, 0,471 ммоль). 20 Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 35°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; 25 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,

объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 93,2%; время удерживания: 2,43; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,96. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 91,7%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 585,95. Указанное в заголовке рацемическое соединение (17 мг) выделяли с выходом 19%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 81 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 82 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образца дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

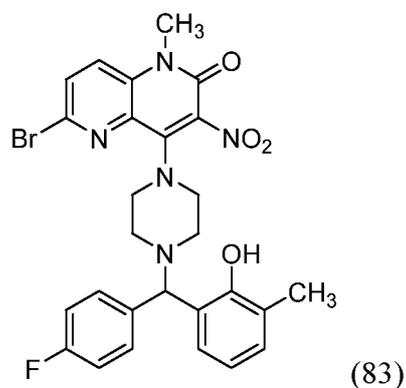
0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Пример 81: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 93,2%; время удерживания: 2,43; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,96. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 91,7%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,95. Соединение Примера 81 (7,2 мг) выделяли с выходом 7,8%.

Пример 82: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 90,8%; время удерживания: 2,43; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,92. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,9%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 585,9. Соединение Примера 82 (5,3 мг) выделяли с выходом 5,8%.

ПРИМЕРЫ 83-85

15 6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-3-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)-6-метилфенол (70,7 мг, 0,235 ммоль), и затем добавляли DIPEA (0,027 мл, 0,157 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge 25 C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20

мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN
5 C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-
10 го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0
15 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,0%; время удерживания: 1,85; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 582. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,8%; время удерживания: 2,53, 2,6; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,98. Указанное в заголовке рацемическое соединение (15,7 мг)
20 выделяли с выходом 17,2%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 84 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 85 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов
25 образцы дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-
30 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

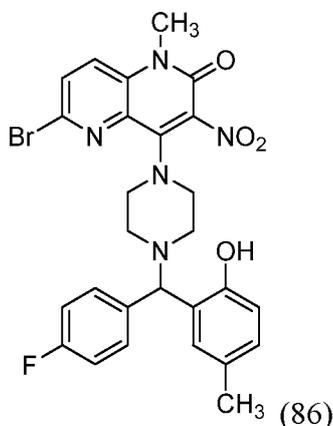
Пример 84: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
5 время удерживания: 2,53; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,96. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,84; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,97. Соединение Примера 84 (5,1 мг) выделяли с выходом 5,6%.

Пример 85: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
10 время удерживания: 2,53; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,95. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,0%; время удерживания: 1,83; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,97. Соединение Примера 85 (5,3 мг) выделяли с выходом 5,8%.

15

ПРИМЕР 86

6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-5-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

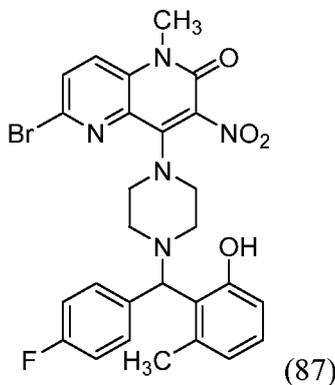


К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (50
20 мг, 0,157 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)-4-метилфенол (70,7 мг, 0,235 ммоль), и затем добавляли DIPEA (0,082 мл, 0,471 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем
25 препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 70°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 2,0 минут; скорость потока: 0,75 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters СSH С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 70°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 2,0 минут; скорость потока: 0,75 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Чистота: 100,0%; время удерживания: 2,5; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 582,08. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; время удерживания: 1,82; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 581,86. Указанное в заголовке соединение (5,3 мг) выделяли с выходом 5,8%.

ПРИМЕР 87

6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



25

К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,314 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)-3-метилфенол (141 мг, 0,471 ммоль), и затем добавляли DIPEA (0,165

мл, 0,942 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество разбавляли этилацетатом, промывали водой и солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Остаток

5 очищали на системе BIOTAGE™ MPLC с использованием смеси гексаны: этилацетат (1:1) и колонки с силикагелем (40 г). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли с получением продукта в виде желтого вещества. Указанное в заголовке соединение (100 мг) выделяли с выходом 54,7%. Приблизительно

10 третью часть полученного желтого твердого вещества очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока:

15 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

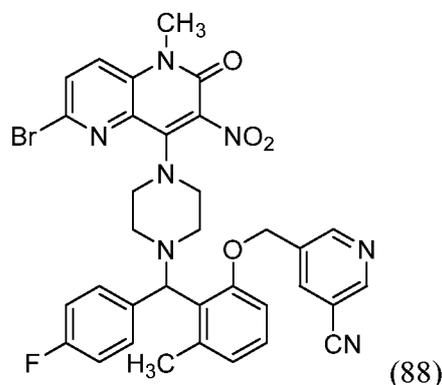
20 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер

25 частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца:

30 чистота: 100,0%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 582. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,2%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 581,94. Выделяли 33,4 мг указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕРЫ 88-90

5-((2-((4-(6-Бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-3-метилфенокси)метил)никотинитрил



5 К раствору 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (30 мг, 0,052 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат цезия (50,3 мг, 0,155 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли 5-(хлорметил)никотинитрил (23,58 мг, 0,155 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 75°C. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 40%-ное превращение исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 75°C в течение ночи. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно 75%-ное превращение исходных веществ. Реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 15 75°C дополнительно в течение 24 часов Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была почти завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: Waters CSH C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 18-58% В в 20 течение 28 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ- 25 МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ТФУ)-3: чистота: 98,7%; время удерживания: 1,72; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 697,92; Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ацетат аммония)-3: чистота: 96,6%; время удерживания: 2,49; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 697,9. Указанное в заголовке рацемическое соединение (21,7 мг) выделяли с выходом 59,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

15 Соединение Примера 89 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 90 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образцы дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

25 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

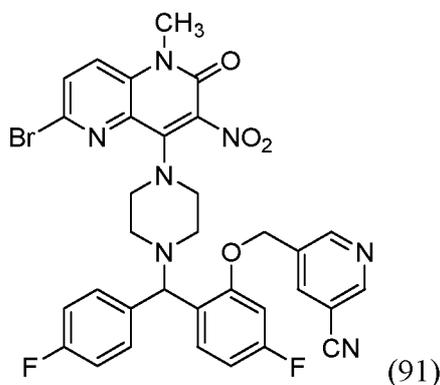
30 Пример 89: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,3%; время удерживания: 2,51; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 697,93. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,0%; время

удерживания: 1,68; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 697,93.
Соединение Примера 89 (5,4 мг) выделяли с выходом 14,9%.

Пример 90: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,2%;
время удерживания: 2,51; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы:
5 697,9. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время
удерживания: 1,69; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 697,92.
Соединение Примера 90 (5,9 мг) выделяли с выходом 16,2%.

ПРИМЕРЫ 91-93

10 5-((2-((4-(6-Бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-
ил)пиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-5-фторфенокси)метил)никотинитрил



К раствору 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-
фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она
15 (20 мг, 0,034 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) добавляли карбонат цезия (33,3 мг, 0,102
ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при
комнатной температуре. Добавляли 5-(хлорметил)никотинитрил (15,61 мг,
0,102 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Согласно
ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество
20 очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий:
колонка: Waters CSH C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А:
(5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В:
(95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в
течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока:
25 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-
МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN

C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ТФУ)-2: чистота: 99,0%; время удерживания: 1,74; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 701,88; Результаты ЖХ-МС (ацетонитрил ацетат аммония)-2: чистота: 98,8%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 701,91. Указанное в заголовке рацемическое соединение (5,2 мг) выделяли с выходом 21,8%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 92 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 93 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образцы дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Пример 92: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 701,91. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 701,81.

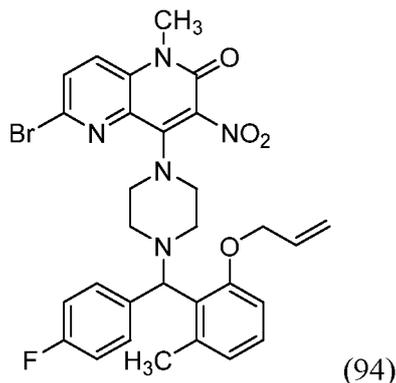
5 Соединение Примера 92 (1,4 мг) выделяли с выходом 5,9%.

Пример 93: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 701,92. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 701,94.

10 Соединение Примера 93 (1,5 мг) выделяли с выходом 6,3%.

ПРИМЕРЫ 94-96

4-(4-((2-(Аллилокси)-6-метилфенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



15

К раствору 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она (20 мг, 0,034 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) добавляли карбонат цезия (33,6 мг, 0,103 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли бромистый аллил (8,91 мкл, 0,103 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Полученное

25

вещество дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 7-47% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Чистота: 100,0%; время удерживания: 1,59; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,9. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,4; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,92. Указанное в заголовке рацемическое соединение (16,9 мг) выделяли с выходом 79,9%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Соединение Примера 95 (первый элюируемый изомер) и соединение Примера 96 (второй элюируемый изомер) выделяли из рацемата с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продуктов образца дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

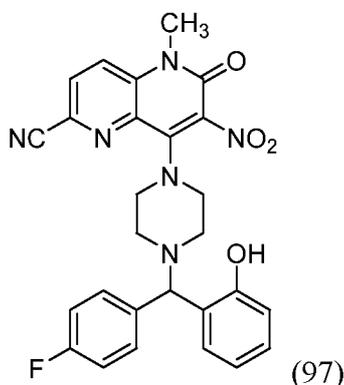
10 Пример 95: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,8%; время удерживания: 2,77; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,94. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,83; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,96. Соединение Примера 95 (5,3 мг) выделяли с выходом 25%.

15 Пример 96: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,4%; время удерживания: 2,77; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,94. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,83; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 621,93. Соединение Примера 96 (5,3 мг) выделяли с выходом 25%.

20

ПРИМЕРЫ 97-99

8-(4-((4-Фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



25 К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (300 мг, 1,134 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол (390 мг, 1,360 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (313 мг, 2,267 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение

ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество разбавляли этилацетатом, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Остаток очищали на системе BIOTAGE™ MPLC с использованием градиента от (1:1) гексаны: этилацетат до 100% этилацетат и колонки с силикагелем (24 г). После сбора фракций получали желаемый продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Данное вещество дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 43-83% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,17; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 514,99. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,1%; время удерживания: 1,51; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 515,01. Указанное в заголовке рацемическое соединение (220 мг) выделяли с выходом 37,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Часть рацемического вещества (30 мг) дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 98 (первый

элюируемый изомер) и соединения Примера 99 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов образцы дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

5 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм.

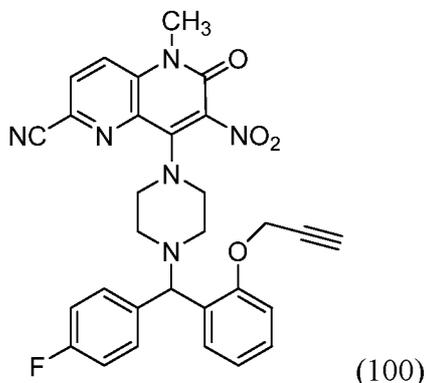
10 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/минуту; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для
15 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,55; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 515,03.

Пример 98: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,2; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы:
20 515,03. Соединение Примера 98 (3,3 мг) выделяли с выходом 11%.

Пример 99: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 2,17; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 515,01. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,5; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 515,01.
25 Соединение Примера 99 (4,2 мг) выделяли с выходом 14%.

ПРИМЕР 100

8-(4-((4-Фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



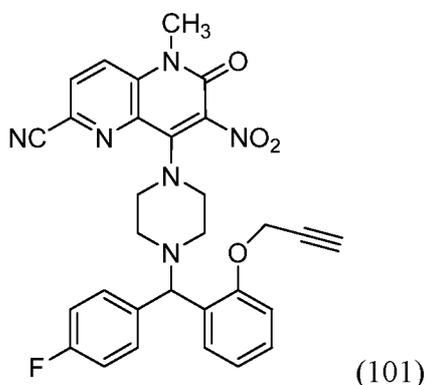
- 5 К раствору 8-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0,078 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли карбонат калия (32,2 мг, 0,233 ммоль), и затем добавляли пропаргилбромид (80% (по массе) в толуоле) (0,026 мл, 0,233 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 75°C в течение уикэнда. Согласно ЖХ-МС-анализу приблизительно 40% исходного
- 10 вещества превратилось в желаемый продукт. Добавляли дополнительное количество пропаргилбромида (80% (по массе) в толуоле) (0,026 мл, 0,233 ммоль) одновременно с добавлением карбоната цезия (38,0 мг, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при 75°C в течение ночи.
- 15 Согласно ЖХ-МС-анализу исходное вещество было полностью израсходовано. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
- 20 градиент: 40-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
- 25 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость

потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,08; время удерживания: 1,61 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,07; время удерживания: 2,41 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (13,5 мг) выделяли с выходом 31,3%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

15

ПРИМЕР 101

8-(4-((4-Фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (первый элюируемый изомер)



20

Полученное рацемическое вещество дополнительно очищали с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:

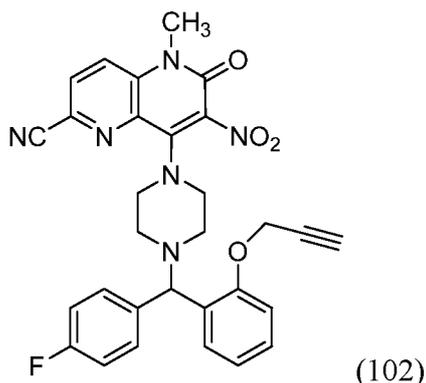
25

чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,08; время удерживания: 1,66 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,12; время удерживания: 2,33 минуты. Указанное в заголовке соединение (4 мг) выделяли с выходом 9,3%.

10

ПРИМЕР 102

8-(4-((4-Фторфенил)(2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (второй элюируемый изомер)



15

Полученное рацемическое вещество дополнительно очищали с использованием СФХ-хиральной хроматографии. Неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;

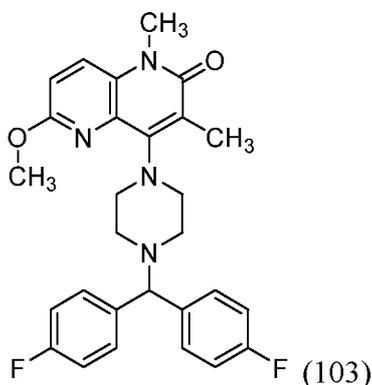
25

температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,07; время удерживания: 2,33 минуты.

5 Указанное в заголовке соединение (3,7 мг) выделяли с выходом 8,6%.

ПРИМЕР 103

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10

К раствору 4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,014 мл, 0,080 ммоль), и затем добавляли 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (23,10 мг, 0,080 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем

15

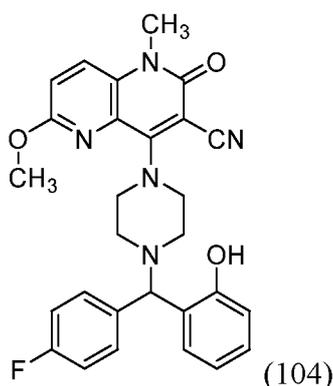
20

25

поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 502,09; время удерживания: 1,5 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
 5 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца:
 10 чистота: 100,0%; измеренная масса: 502,09; время удерживания: 2,25 минуты. Указанное в заголовке соединение (3,4 мг) выделяли с выходом 8,5%.

ПРИМЕР 104

4-(4-((4-Фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-
 15 2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



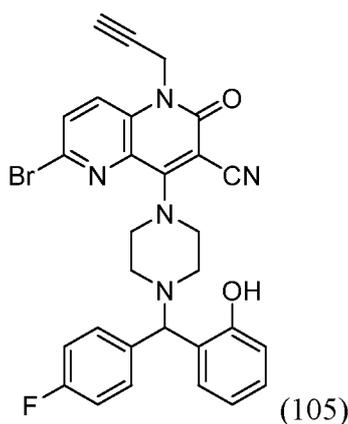
К раствору 4-хлор-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-
 3-карбонитрила (20 мг, 0,080 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание
 Хюнига (0,014 мл, 0,080 ммоль), и затем добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-
 20 1-ил)метил) фенол, 2 ТФУ (41,2 мг, 0,080 ммоль). Данную реакционную смесь
 перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре.
 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное
 вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих
 25 условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная
 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная
 фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 17-
 57% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут;
 скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,

объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 500,09; время удерживания: 2,1 минуты.

10 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 500,09; время удерживания: 1,4 минуты. Указанное в заголовке соединение (2,2 мг) выделяли с выходом 5,5%.

ПРИМЕРЫ 105-107

20 6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Раствор 2-гидроксибензальдегида (15,07 мг, 0,123 ммоль), 6-бром-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила ТФУ (60 мг, 0,123 ммоль) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (17,27 мг, 0,123 ммоль) в ДМФА (1 мл) нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 2 часов. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное

25

неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 18 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 572,05; время удерживания: 1,85 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 572,1; время удерживания: 2,75 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (15,3 мг) выделяли с выходом 21,7%. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением изомеров.

Рацемическое вещество Примера 105 дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 106 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 107 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с

0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

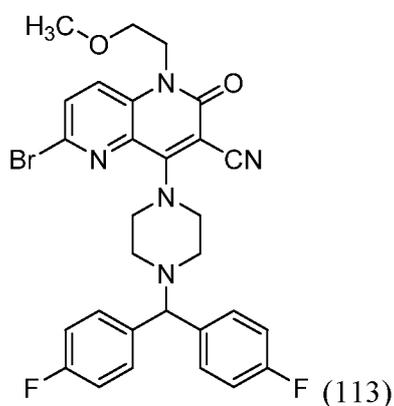
10 Пример 106: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 572,1; время удерживания: 1,91 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 572,08; время удерживания: 2,72 минуты. Соединение Примера 106 (6,8 мг) выделяли с выходом 9,7%.

15 Пример 107: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 572,06; время удерживания: 1,91 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 572,09; время удерживания: 2,72 минуты. Соединение Примера 107 (7,4 мг) выделяли с выходом 10,5%.

20

ПРИМЕР 113

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



25 К раствору триэтиламина (0,017 мл, 0,123 ммоль), 1-метилпиперидина (0,015 мл, 0,123 ммоль) и 6-бром-4-гидрокси-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,062 ммоль) в ацетонитриле (1

мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (23,53 мг, 0,123 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (35,6 мг, 0,123 ммоль). Реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу все исходное вещество было израсходовано. Желаемый продукт регистрировали как небольшой пик и очищали, используя обратнoфазовую ВЭЖХ для очистки. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий:

10 колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Полученное вещество дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

20 градиент: 25-65% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

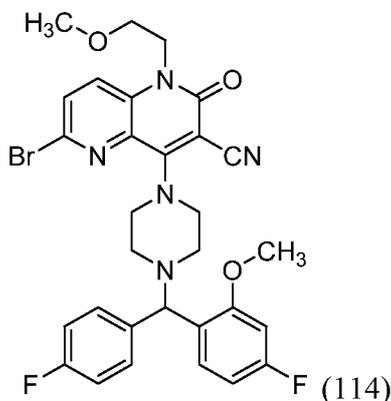
25 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-

30 го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 594,09; время удерживания: 1,78 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0%

В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 594,1; время удерживания: 2,56 минуты. Указанное в заголовке соединение (1,8 мг) выделяли с выходом 4,9%.

ПРИМЕРЫ 114-116

6-Бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10

К раствору 6-бром-4-хлор-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,051 мл, 0,292 ммоль) и 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (31,9 мг, 0,058 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

25

трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,06; время удерживания: 1,76 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 5 10 минут; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,07; время удерживания: 2,59 минуты. Рацемическое соединение Примера 114 (19,7 мг) выделяли с выходом 54,4%.

Соединение Примера 114 дополнительно очищали с использованием СФХ-хиральной хроматографии с получением соединения Примера 115 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 116 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

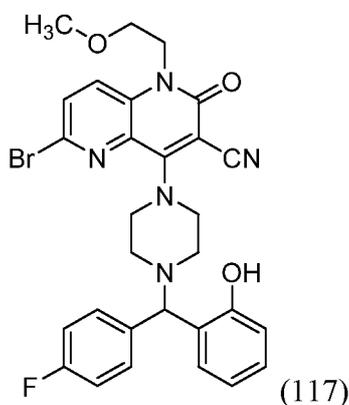
Пример 115: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,05; время удерживания: 1,76 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,06; время

удерживания: 2,58 минуты. Соединение Примера 115 (4,5 мг) выделяли с выходом 12,4%.

Пример 116: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,05; время удерживания: 1,76 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 624,07; время удерживания: 2,58 минуты. Соединение Примера 116 (4,2 мг) выделяли с выходом 11,6%.

ПРИМЕР 117

10 6-Бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

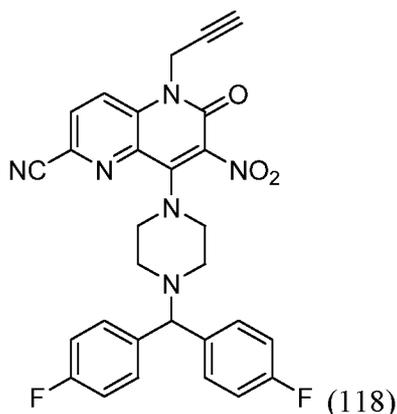


К раствору 6-бром-4-хлор-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (20 мг, 0,058 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,041 мл, 0,234 ммоль) и 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол (16,72 мг, 0,058 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;

подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
 температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем
 поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
 5 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
 чистота: 100,0%; измеренная масса: 592,04; время удерживания: 2,29 минуты.
 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%
 трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%
 10 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в
 течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость
 потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-
 го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 592,03; время удерживания:
 1,54 минуты. Указанное в заголовке соединение (6,4 мг) выделяли с выходом
 15 18,6%.

ПРИМЕР 118

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



20

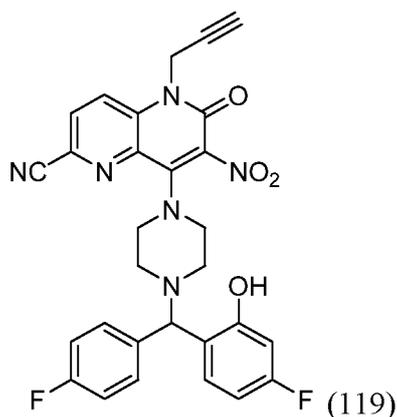
К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 1-
 (бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (24,97 мг, 0,087 ммоль), и затем добавляли
 основание Хюнига (0,08 мл, 0,43 ммоль). Данную реакционную смесь
 25 перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.
 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное
 вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих

условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 541,08; время удерживания: 1,74 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 541,09; время удерживания: 2,38 минуты. Указанное в заголовке соединение (32,4 мг) выделяли с выходом 68,9%.

ПРИМЕРЫ 119-121

25 8-((4-((4-Фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,076 мл, 0,433 ммоль), и затем добавляли 5-фтор-2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (36,2 мг, 0,087 ммоль). Данную
5 реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу появились 2 основных пика. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом
10 аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
15 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
20 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,11; время удерживания: 2,31 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%
25 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,11; время удерживания: 1,69 минуты. Указанное в заголовке соединение (10,5 мг) выделяли с выходом
30 21,7%.

Часть рацемического вещества (8,37 мг) дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 120 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 121 (второй

элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

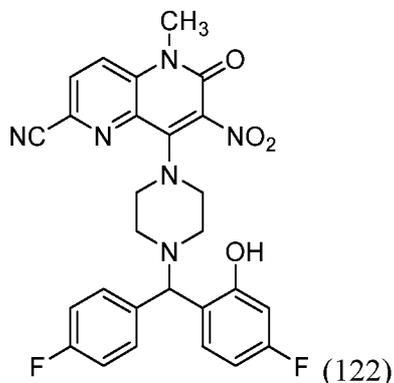
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 120: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,13; время удерживания: 1,7 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 557,17; время удерживания: 2,32 минуты. Соединение Примера 120 (3,5 мг) выделяли с выходом 41,9%.

Пример 121: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,16; время удерживания: 1,7 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,12; время удерживания: 2,32 минуты. Соединение Примера 121 (3,2 мг) выделяли с выходом 38,3%.

ПРИМЕР 122

8-(4-((4-Фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

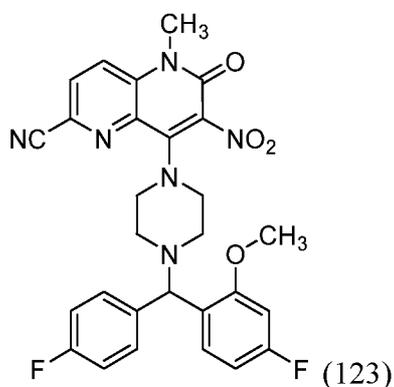


- 5 К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,057 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли карбонат калия (23,50 мг, 0,170 ммоль), и затем добавляли 5-фтор-2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (23,71 мг, 0,057 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.
- 10 Согласно ЖХ-МС-анализу появились 2 основных пика. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-
- 15 80% В в течение 27 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
- 20 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-
- 25 го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 533,11; время удерживания: 1,53 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,8%; измеренная масса: 533,09; время удерживания: 2,17 минуты. Указанное в заголовке соединение (3,4 мг) выделяли с выходом 11,2%.

ПРИМЕРЫ 123-125

8-(4-((4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-
 10 нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-
 карбонитрила (30 мг, 0,113 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига
 (0,099 мл, 0,567 ммоль), и затем добавляли 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-
 15 фторфенил) метил)пиперазин, 2 ТФУ (61,9 мг, 0,113 ммоль). Данную
 реакцию смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при
 комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена.
 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с
 использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер
 20 частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом
 аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
 градиент: 48-88% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4
 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,
 объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для
 25 определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ
 ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,16; время удерживания: 2,41 минуты.

- 5 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,15; время удерживания: 1,67 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (18 мг) выделяли с выходом 29,1%.

15 Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 124 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 125 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

25 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,14; время удерживания: 2,41 минуты.

30 Пример 124: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,15; время удерживания: 1,66 минуты. Результаты анализа

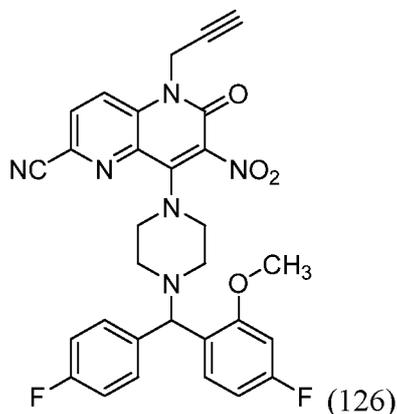
для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; время удерживания: 1,66; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 547,15. Соединение Примера 124 (8,1 мг) выделяли с выходом 13,1%.

Пример 125: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,21; время удерживания: 1,66 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 547,14; время удерживания: 2,41 минуты. Соединение Примера 125 (8,1 мг) выделяли с выходом 13,1%.

10

ПРИМЕРЫ 126-128

8-((4-((4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (47,3 мг, 0,087 ммоль), и затем добавляли основание Хюнига (0,08 мл, 0,43 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,14; время удерживания: 2,47 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,17; время удерживания: 1,73 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (21,3 мг) выделяли с выходом 42,9%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 127 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 128 (второй элюируемый изомер).

Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

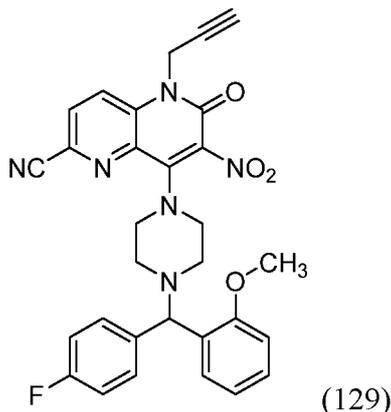
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 127: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,12; время удерживания: 1,75 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,16; время удерживания: 2,48 минуты. Соединение Примера 127 (7,7 мг) выделяли с выходом 5 15,5%.

Пример 128: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,15; время удерживания: 1,74 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 571,16; время удерживания: 2,48 минуты. Соединение Примера 128 (7,5 мг) выделяли с выходом 10 15,1%.

ПРИМЕРЫ 129-131

8-(4-((4-Фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



15 К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 1-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин, 2 ТФУ (45,8 мг, 0,087 ммоль), и затем добавляли основание Хюнига (0,08 мл, 0,43 ммоль). Данную реакционную 20 смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; 25 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт,

объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,15; время удерживания: 1,67 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,15; время удерживания: 2,45 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (27,3 мг) выделяли с выходом 56,8%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 130 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 131 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В

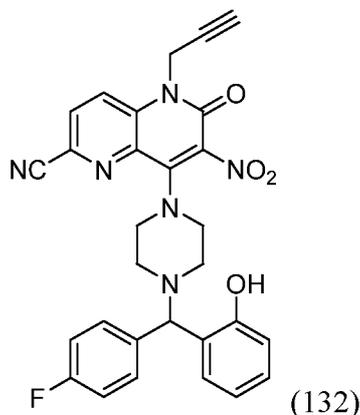
в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 130: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,15; время удерживания: 2,45 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,13; время удерживания: 1,68 минуты. Соединение Примера 130 (8 мг) выделяли с выходом 16,6%.

Пример 131: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,14; время удерживания: 2,45 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,17; время удерживания: 1,71 минуты. Соединение Примера 131 (2,3 мг) выделяли с выходом 4,8%.

ПРИМЕРЫ 132-134

8-(4-((4-Фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, 2 ТФУ (44,6 мг, 0,087 ммоль), и затем добавляли основание Хюнига (0,08 мл, 0,43 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент:

50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

- 5 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
- 10 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,13; время удерживания: 2,26 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%
- 15 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,14; время удерживания: 1,62 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (9,7 мг) выделяли с
- 20 выходом 20,7%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 133 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 134 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-

25 МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

30

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с

0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

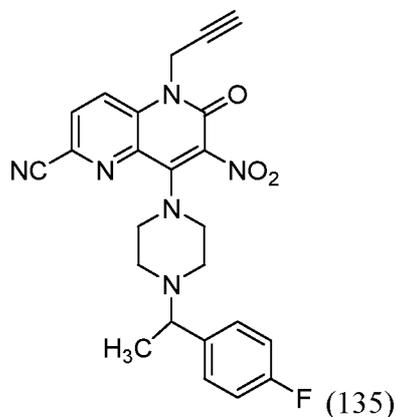
Пример 133: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
5 измеренная масса: 539,17; время удерживания: 2,25 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,15; время удерживания: 1,61 минуты. Соединение Примера 133 (4,3 мг) выделяли с выходом 9,2%.

Пример 134: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
10 измеренная масса: 539,12; время удерживания: 2,25 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,19; время удерживания: 1,6 минуты. Соединение Примера 134 (2,8 мг) выделяли с выходом 6%.

15

ПРИМЕРЫ 135-137

8-(4-(1-(4-Фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-
5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-
20 нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,055 ммоль) и 1-(1-фенилэтил)пиперазина (46,4 мг, 0,111 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,029 мл, 0,166 ммоль) и 1-(1-фенилэтил)пиперазин (46,4 мг, 0,111 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена.
25 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 13-53% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 461,16; время удерживания: 1,33 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 461,11; время удерживания: 2,15 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (20,5 мг) выделяли с выходом 80,9%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 136 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 137 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

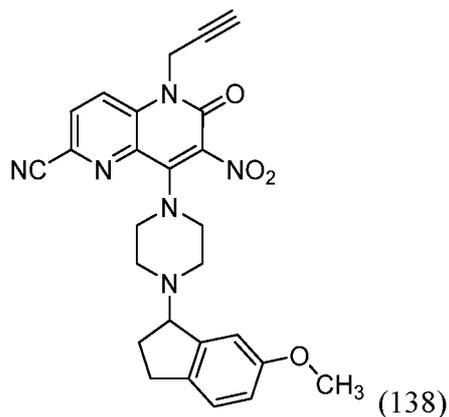
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 136: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 461,12; время удерживания: 1,35 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 461,12; время удерживания: 2,15 минуты. Соединение Примера 136 (6,1 мг) выделяли с выходом 24,1%.

Пример 137: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 461,14; время удерживания: 1,35 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 461,13; время удерживания: 2,15 минуты. Соединение Примера 137 (5,7 мг) выделяли с выходом 22,5%.

ПРИМЕР 138

8-(4-(6-Метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

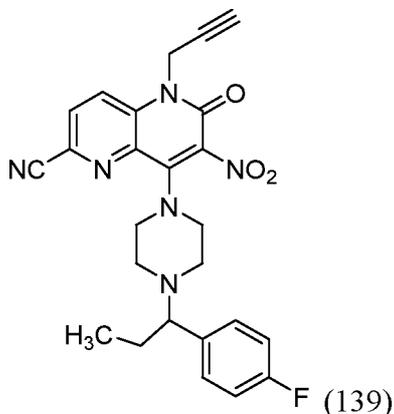


К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,055 ммоль) и основания Хюнига (0,029 мл, 0,166 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин (51,0 мг, 0,111 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество

очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий:
колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А:
(5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В:
(95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в
5 течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока:
20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода
образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем
поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;
регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
15 чистота: 100,0%; измеренная масса: 485,18; время удерживания: 2,13 минуты.
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50
мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%
трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%
трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в
20 течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость
потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-
го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 485,16; время удерживания:
1,4 минуты. Указанное в заголовке соединение (24 мг) выделяли с выходом
90,1%.

ПРИМЕРЫ 139-141

8-{4-[1-(4-Фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



- 5 К раствору 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,055 ммоль) и 1-(1-фенилпропил)пиперазина, 2 ТФУ (35,9 мг, 0,083 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,048 мл, 0,277 ммоль) и 1-(1-фенилпропил)пиперазин, 2 ТФУ (35,9 мг, 0,083 ммоль). Данную реакционную
- 10 смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;
- 15 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
- 20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость
- 25 потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 475,16; время удерживания: 1,45 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge

C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75
5 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 475,16; время удерживания: 2,29 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (15,3 мг) выделяли с выходом 58,6%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-
10 хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 140 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 141 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10
15 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

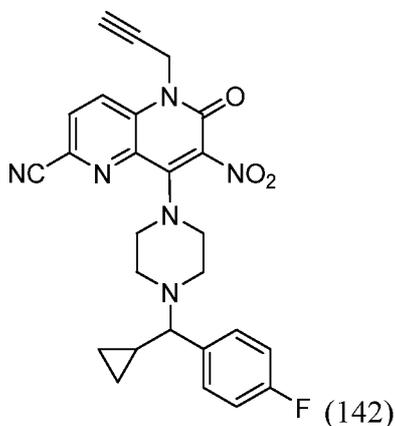
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1
20 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

25 Пример 140: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 475,19; время удерживания: 2,28 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 475,19; время удерживания: 1,47 минуты. Соединение Примера 140 (6,9 мг) выделяли с выходом 26,4%.

30 Пример 141: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 475,17; время удерживания: 2,28 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,5%; измеренная масса: 475,18; время удерживания: 1,47 минуты. Соединение Примера 141 (6,4 мг) выделяли с выходом 24,5%.

ПРИМЕРЫ 142-144

8-(4-(Циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



5

К раствору 1-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазина, ТФУ (24,14 мг, 0,069 ммоль) и 8-хлор-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 мг, 0,069 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли основание Хюнига (0,036 мл, 0,208 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя.

Полученное рацемическое вещество очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с выходом соединения Примера 143 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 144 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В

25

в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

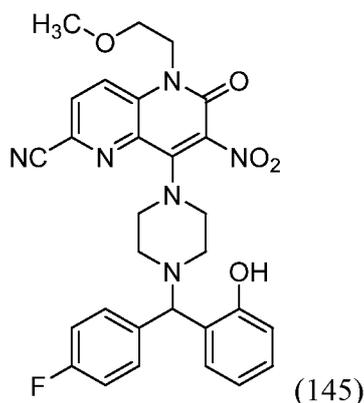
Пример 143: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,02; время удерживания: 1,56 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,02; время удерживания: 2,23 минуты. Соединение Примера 143 (3,8 мг) выделяли с выходом 11,3%.

Пример 144: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,03; время удерживания: 1,41 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 487,03; время удерживания: 2,23 минуты. Соединение Примера 144 (4 мг) выделяли с выходом 11,9%.

20

ПРИМЕР 145

8-((4-Фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



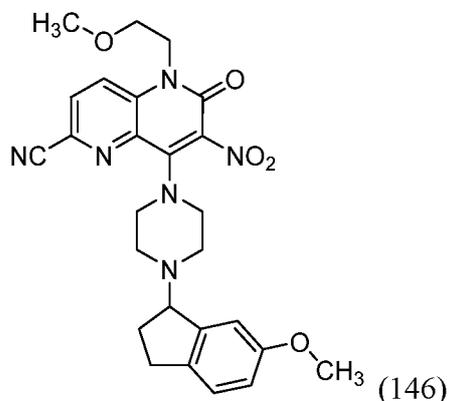
К раствору 8-хлор-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (5 мг, 0,016 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (8,49 мкл, 0,049 ммоль) и 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол (9,28 мг, 0,032 ммоль). Данную реакционную смесь

25

перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 559,23; время удерживания: 1,6 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 559,19; время удерживания: 2,27 минуты. Указанное в заголовке соединение (1,5 мг) выделяли с выходом 16,8%.

ПРИМЕР 146

8-(4-(6-Метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

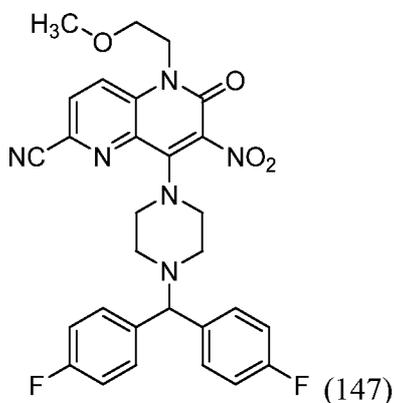


- 5 К раствору 8-хлор-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,025 мл, 0,146 ммоль) и 1-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин (16,93 мг, 0,073 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.
- 10 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение
- 15 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
- 25 чистота: 100,0%; измеренная масса: 505,21; время удерживания: 1,41 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 505,2; время удерживания: 2,13 минуты. Указанное в заголовке соединение (12,5 мг) выделяли с выходом 50,6%.

ПРИМЕР 147

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



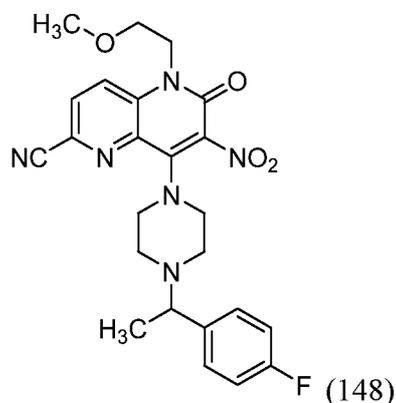
К раствору 8-хлор-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,025 мл, 0,146 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (21,02 мг, 0,073 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 46-86% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 561,17; время удерживания: 1,79 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 561,17; время удерживания: 2,46 минуты. Указанное в заголовке соединение (13,5 мг) выделяли с выходом 49,1%.

15

ПРИМЕРЫ 148-150

8-(4-(1-(4-Фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-хлор-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,051 мл, 0,292 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазина дигидрохлорид (водный) (20,50 мг, 0,073 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:

(95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 481,19; время удерживания: 1,36 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 481,17; время удерживания: 2,16 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (11,5 мг) выделяли с выходом 48,8%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 149 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 150 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с

0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минуты, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

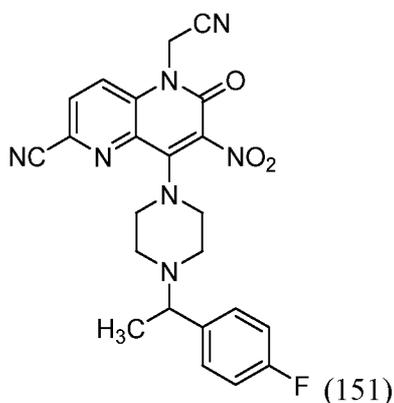
5 Пример 149: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,1%; измеренная масса: 481,18; время удерживания: 2,17 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 481,16; время удерживания: 1,36 минуты. Соединение Примера 149 (3,7 мг) выделяли с выходом 15,7%.

10 Пример 150: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,1%; измеренная масса: 481,2; время удерживания: 2,17 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 481,18; время удерживания: 1,36 минуты. Соединение Примера 150 (3,6 мг) выделяли с выходом 15,3%.

15

ПРИМЕР 151

5-(Цианометил)-8-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



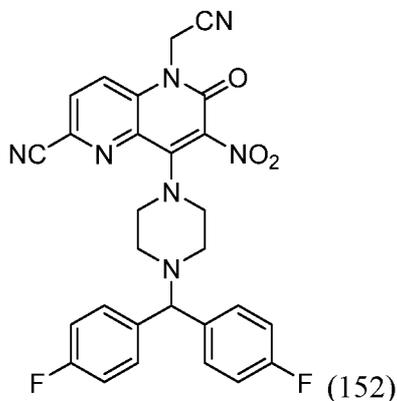
20 К раствору 8-хлор-5-(цианометил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,052 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,027 мл, 0,155 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин (16,18 мг, 0,078 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. Согласно ВЭЖХ-

25 анализу реакция была завершена приблизительно на 80%. Реакционную смесь перемешивали путем встряхивания при комнатной температуре в течение более 3 часов. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-

МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 28-68% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,14; время удерживания: 1,28 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,15; время удерживания: 2,07 минуты. Указанное в заголовке соединение (6,6 мг) выделяли с выходом 27,5%.

ПРИМЕР 152

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(цианометил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

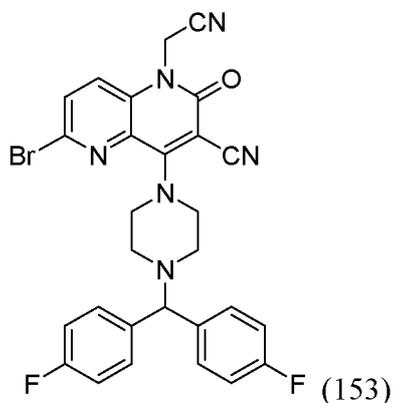


- 5 К раствору 8-хлор-5-(цианометил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15 мг, 0,052 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,027 мл, 0,155 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (22,40 мг, 0,078 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.
- 10 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 41-81% В в течение
- 15 23 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
- 25 чистота: 100,0%; измеренная масса: 542,09; время удерживания: 1,71 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 542,11; время удерживания: 2,32 минуты. Указанное в заголовке соединение (5,3 мг) выделяли с выходом 18,8%.

ПРИМЕР 153

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



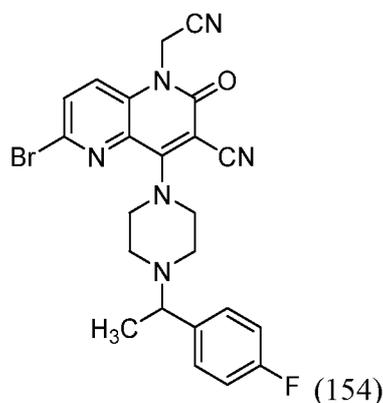
К раствору 6-бром-4-хлор-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,024 мл, 0,139 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин (20,05 мг, 0,070 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 43-83% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,1%; измеренная масса: 577,13; время удерживания: 2,39 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,7%; измеренная масса: 575,07; время удерживания: 1,74 минуты. Указанное в заголовке соединение (6,3 мг) выделяли с выходом 23,8%.

15

ПРИМЕР 154

6-Бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

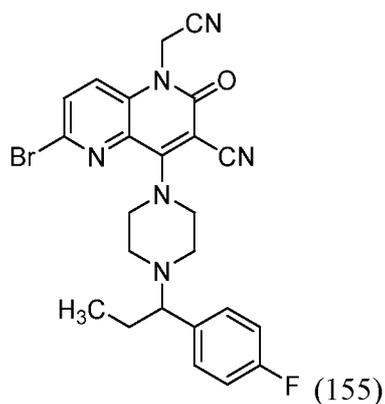


К раствору 6-бром-4-хлор-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,024 мл, 0,139 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин (14,48 мг, 0,070 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,97; время удерживания: 2,05 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,95; время удерживания: 1,26 минуты. Указанное в заголовке соединение (6,6 мг) выделяли с выходом 29%.

ПРИМЕР 155

25 6-Бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

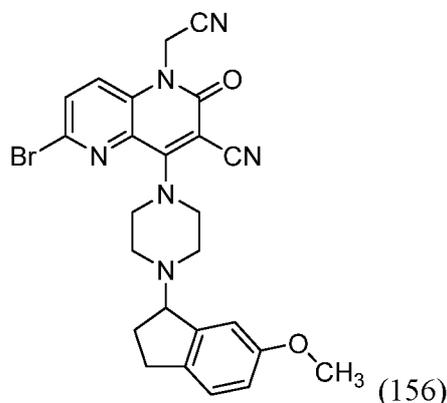


К раствору 6-бром-4-хлор-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,024 мл, 0,139 ммоль) и 1-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин (15,46 мг, 0,070 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ВЭЖХ-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 509,07; время удерживания: 1,43 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 509,1; время удерживания: 2,26 минуты. Указанное в заголовке соединение (6,8 мг) выделяли с выходом 29%.

ПРИМЕР 156

6-Бром-1-(цианометил)-4-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

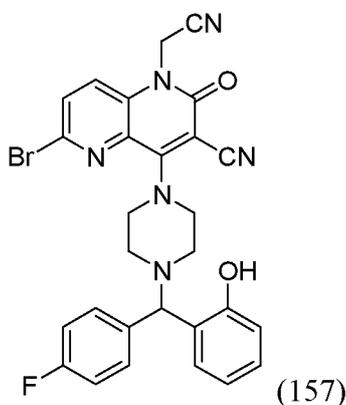


- 5 К раствору 6-бром-4-хлор-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,024 мл, 0,139 ммоль) и 1-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин (16,16 мг, 0,070 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение ночи при комнатной температуре.
- 10 Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 32-72% В в течение
- 15 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
- 25 чистота: 97,0%; измеренная масса: 519,08; время удерживания: 2,06 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,6%; измеренная масса: 519,04; время удерживания: 1,36 минуты. Указанное в заголовке соединение (2,8 мг) выделяли с выходом 11,7%.

ПРИМЕР 157

10 6-Бром-1-(цианометил)-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 6-бром-4-хлор-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (25 мг, 0,077 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли основание Хюнига (0,040 мл, 0,232 ммоль) и 2-((4-фторфенил)(пиперазин-1-ил)метил)фенол, ТФУ (37,1 мг, 0,093 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 1 часа при комнатной температуре. ЖХ-МС анализ показывал регистрацию желаемого продукта. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 36-76% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту;

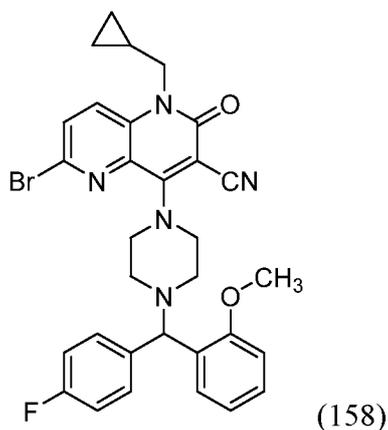
5 регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 573,08; время удерживания: 2,26 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

10 трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 573,1; время удерживания: 1,58 минуты. Указанное в заголовке соединение (4,5 мг) выделяли с выходом

15 10,2%.

ПРИМЕРЫ 158-160

6-Бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



20 К раствору 6-бром-4-хлор-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин, ТФУ (18,36 мг, 0,044 ммоль), и затем добавляли основание Хюнига (0,023 мл, 0,133 ммоль). Данную

25 реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с

использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,08; время удерживания: 1,78 минуты.

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,13; время удерживания: 2,68 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (16,8 мг) выделяли с выходом 63,4%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 159 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 160 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

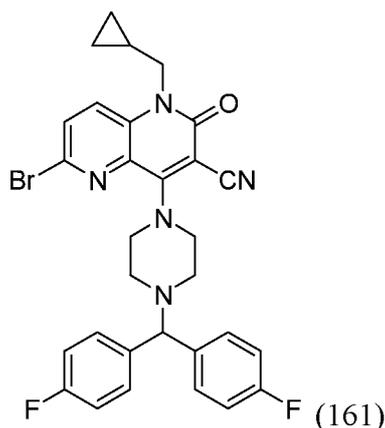
Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 159: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,08; время удерживания: 1,78 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,09; время удерживания: 2,68 минуты. Соединение Примера 159 (6,6 мг) выделяли с выходом 24,9%.

Пример 160: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,08; время удерживания: 1,78 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 602,11; время удерживания: 2,68 минуты. Соединение Примера 160 (5,2 мг) выделяли с выходом 19,6%.

ПРИМЕР 161

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

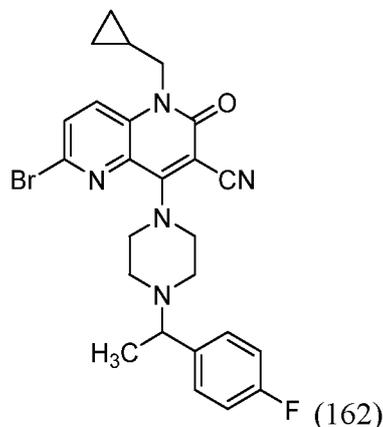


К раствору 6-бром-4-хлор-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин, ТФУ (17,83 мг, 0,044 ммоль), и затем основание Хюнига (0,023 мл, 0,133 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное

вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 6 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 590,11; время удерживания: 2,66 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 590,1; время удерживания: 1,9 минуты. Указанное в заголовке соединение (14,5 мг) выделяли с выходом 55,8%.

ПРИМЕРЫ 162-164

6-Бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 К раствору 6-бром-4-хлор-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (15 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин, ТФУ (14,28 мг, 0,044 ммоль), и затем основание Хюнига (0,023 мл, 0,133 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали путем встряхивания в течение 2 часов при комнатной температуре. Согласно ЖХ-
- 10 МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20
- 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/минуту. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца:
- 25 чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,07; время удерживания: 1,49 минуты. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,09; время удерживания: 2,38 минуты. Указанное в заголовке рацемическое соединение (14,8 мг) выделяли с выходом 65,9%.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 163 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 164 (второй элюируемый изомер). Для определения конечной чистоты продуктов использовали аналитическую ЖХ-МС.

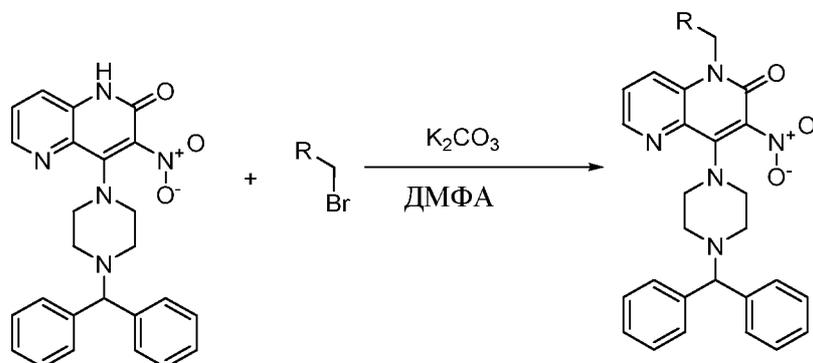
Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/минуту; регистрация: МС и УФ (220 нм).

Пример 163: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,5%; измеренная масса: 510,13; время удерживания: 2,37 минут. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,3%; измеренная масса: 510,11; время удерживания: 1,51 минут. Соединение Примера 163 (3,5 мг) выделяли с выходом 15,6%.

Пример 164: Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 510,13; время удерживания: 2,37 минуты. Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,11; время удерживания: 1,51 минуты. Соединение Примера 164 (4,5 мг) выделяли с выходом 20%.

Общая схема получения соединения Примера 204 и 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-алкил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-оновых аналогов:



5 Получали раствор 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она в ДМФА (15,5 мл). К каждому из алкилгалогенидов, взвешенных в пробирках с резьбой (16 x 100 мм), добавляли 0,500 мл раствора 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-она, карбонат калия (25 мг, 0,18 ммоль) и якорь для магнитной мешалки. Пробирки закрывали

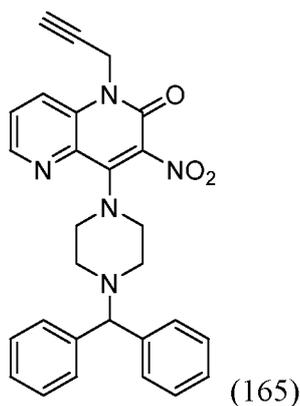
10 крышками и встряхивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем нагревали при перемешивании до 50°C в течение ночи. Смеси переносили в пустые SPE-картриджи объемом 6 мл для фильтрования, фильтрат собирали в пробирки с резьбой (16 x 48 мм). Каждую пробирку с реакционной смесью промывали с использованием 0,5 мл ДМФА. Промывки переносили в

15 фильтрующие картриджи. Полученные неочищенные смеси очищали путем препаративной ВЭЖХ с использованием условий, описанных в каждом Примере.

ПРИМЕР 165

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

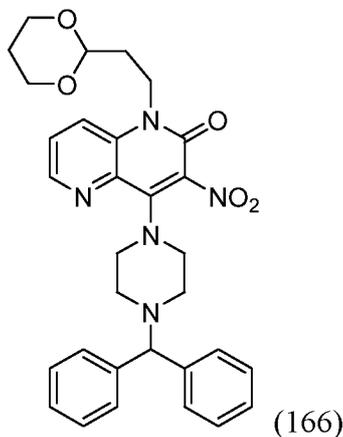
20



Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters VEN C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters VEN C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 54,7% (11,8 мг).

ПРИМЕР 166

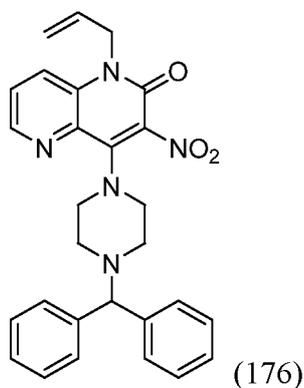
1-(2-(1,3-Диоксан-2-ил)этил)-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 36% (9 мг).

ПРИМЕР 176

1-Аллил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



25

Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для

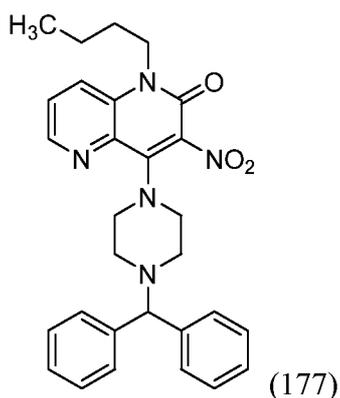
5 определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В,

10 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

15 температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 37,4% (8,1 мг).

20

ПРИМЕР 177

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-бутил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

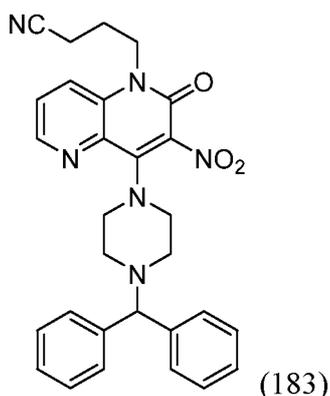
Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм,

25 размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый

продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 26,3% (5,9 мг).

ПРИМЕР 183

4-(4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-2-оксо-1,5-нафтиридин-1(2H)-ил)бутаннитрил



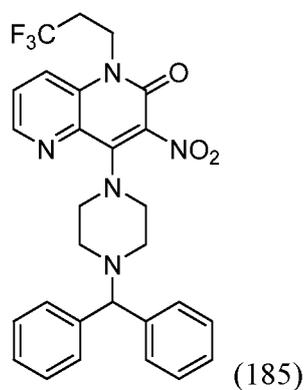
Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с

использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 36,3% (8,3 мг).

15

ПРИМЕР 185

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

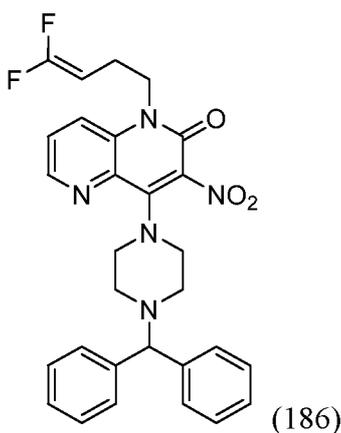


Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters BEH C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А:

(5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 22,7% (5,5 мг).

ПРИМЕР 186

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

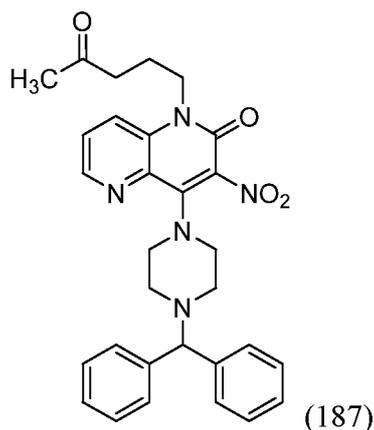


Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5)

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 32,6% (7,8 мг).

ПРИМЕР 187

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(4-оксопентил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



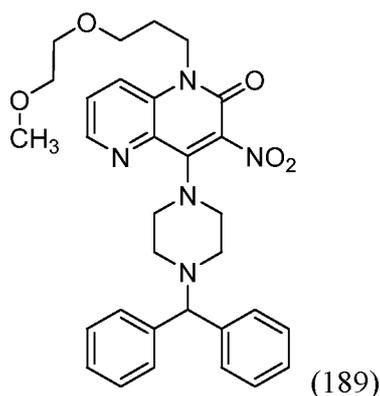
Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 70-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В,

0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 22% (5,2 мг).

10

ПРИМЕР 189

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)пропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

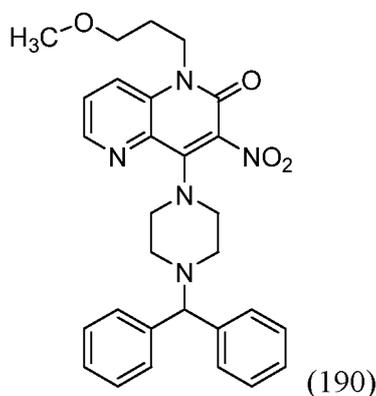


15 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 65-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го

ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 32,3% (8,1 мг).

ПРИМЕР 190

10 4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он

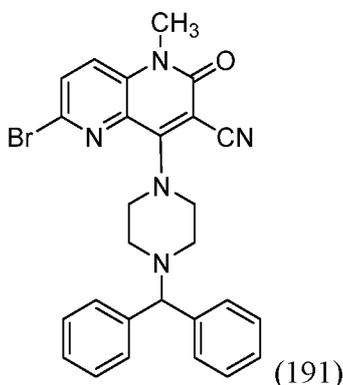


Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 65-100% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Указанное в заголовке соединение выделяли с выходом 32,9% (7,6 мг).

ПРИМЕР 191

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10

К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,335 ммоль) и основание Хюнига (0,117 мл, 0,670 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли в атмосфере азота за один прием 1-бензгидрилпиперазин (85 мг, 0,335 ммоль). За ходом реакции наблюдали с использованием ВЭЖХ.

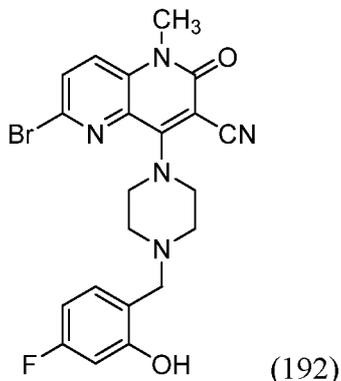
15 Через 2 часа реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали (2х) насыщенным водным раствором NaHCO₃. Затем органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении в течение ночи с получением желаемого продукта в виде желтоватого твердого вещества (132 мг, 77%). Условия ЖХ-МС: объём вводимой

20 пробы: 3 мкл; начальный % В: 2; конечный % В: 98; продолжительность градиента: 1,5 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; длина волны: 220 нм; пара растворителей: вода/ацетонитрил/ТФУ; растворитель А: 100% вода/0,05% ТФУ; растворитель В: 100% ацетонитрил/0,05% ТФУ; колонка: Waters Aquity BEH C18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм MW1; температура термостата: 40. Результаты ЖХ-МС: 0,990

25 мин. (M+H)⁺; 514. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.62 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.32 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.08-3.95 (m, 4H), 3.61 (s, 3H).

ПРИМЕР 192

6-Бром-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



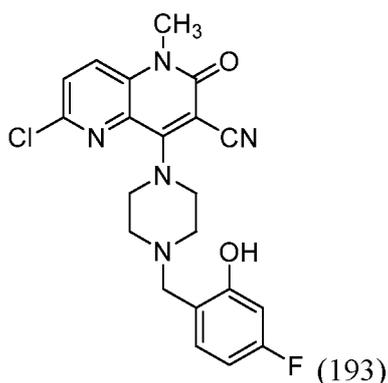
- 5 К раствору 6-бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (100 мг, 0,335 ммоль) и триэтиламина (0,140 мл, 1,005 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 5-фтор-2-(пиперазин-1-илметил)фенола 2,2,2-трифторацетат (109 мг, 0,335 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение уикэнда. Полученное неочищенное вещество
- 10 очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 23 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока:
- 15 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 9,1 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 96%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 20 колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ,
- 25 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC VEN C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 4H).

5

ПРИМЕР 193

6-Хлор-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10 К раствору 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (10 мг, 0,039 ммоль) и триэтиламина (0,016 мл, 0,118 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 5-фтор-2-(пиперазин-1-илметил)фенол (8,28 мг, 0,039 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной

15 ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый

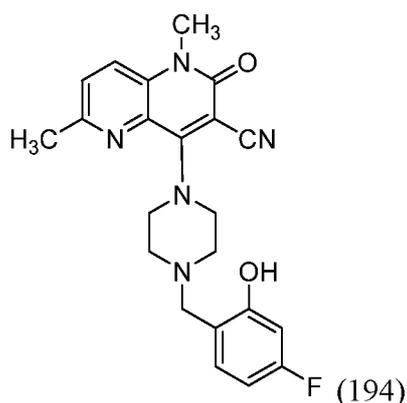
20 продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Полученное вещество дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1%

25 трифторуксусной кислоты; градиент: 0-40% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец

дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты анализа для 2-го ввода образца: 1,32 минуты, [M+H]: 428,05. Результаты анализа для 1-го ввода образца: 2,04 минуты, [M+H]: 428,04. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.10 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.42 (уш. s., 1H), 6.74 (d, J = 9.5 Гц, 2H), 4.25 (уш. s., 2H), 4.14-3.91 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (s, 2H).

ПРИМЕР 194

4-(4-(4-Фтор-2-гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 5-фтор-2-(пиперазин-1-илметил)фенола 2,2,2-трифторацетата (19,46 мг, 0,060 ммоль) и 4-хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (14,02 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли основание Хюнига (10,48 мкл, 0,060 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученное неочищенное

вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 6,6 мг (27%), и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 99%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

10 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1

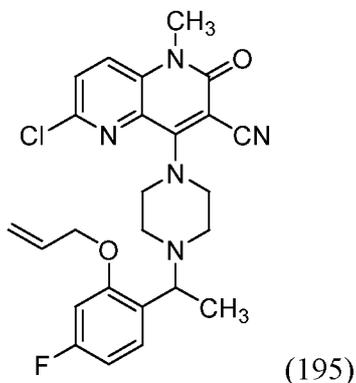
15 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 408,01; время удерживания: 1,21 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

20 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,02; время удерживания: 1,8 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.20 (t, J = 7.5 Гц, 1H),

25 6.64-6.58 (m, 2H), 3.91 (уш. s., J = 3.3 Гц, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.70 (уш. s., 4H), 2.54 (s, 3H).

ПРИМЕР 195

4-(4-(1-(2-(Аллилокси)-4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

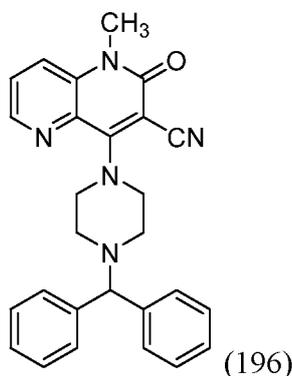


- 5 Карбонат калия (82 мг, 0,590 ммоль) суспендировали в безводном ДМФА (4 мл). Затем добавляли 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (50 мг, 0,197 ммоль) и 1-(1-(2-(аллилокси)-4-фторфенил)этил)пиперазин (52,0 мг, 0,197 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи.
- 10 Смесь фильтровали и концентрировали в условиях глубокого вакуума. Остаток растворяли в ДМФА, и данное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 42-82% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 6,5 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для
- 20 определения чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в
- 25 течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 482,08; время удерживания: 1,54 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.04 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц,

1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 11.6, 2.4$ Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.15-5.95 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.28 (d, $J = 10.6$ Гц, 1H), 4.61 (уш. s., 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.83 (уш. s., 4H), 2.69-2.55 (m, 4H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Гц, 3H). Резонанс N-CH₃ был выражен не четко вследствие подавления сигналов воды, используемого при получении спектра.

ПРИМЕР 196

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10

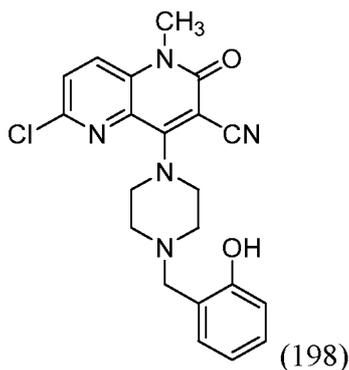
4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (20 мг, 0,039 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл). Затем добавляли диэтилцинк (0,093 мл, 0,093 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (4,49 мг, 3,89 мкмоль), и данную реакционную смесь нагревали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. В начале нагревания суспензия превращалась в желтый раствор, который темнел при последующем нагревании в течение ночи. Затем смесь охлаждали, фильтровали и упаривали досуха, и остаток растворяли в ДМФА (2 мл). Данный неочищенный раствор очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 5,2 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 99%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters

25

XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 436,17; время удерживания: 1,34 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 436,15; время удерживания: 2,17 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.51 (d, *J* = 2.9 Гц, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Гц, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Гц, 4H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Гц, 4H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.40 (s, 1H).

ПРИМЕР 198

6-Хлор-4-(4-(2-гидроксibenзил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

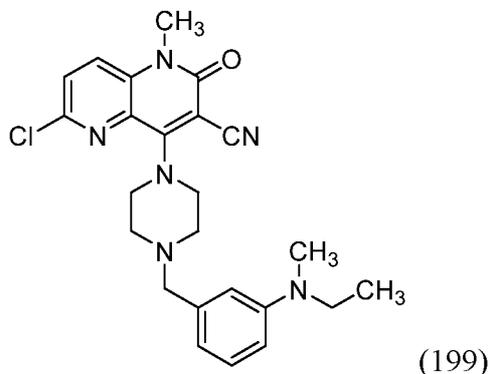


К раствору триэтиламина (0,050 мл, 0,362 ммоль) и 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (23 мг, 0,091 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли 2-(пиперазин-1-илметил)фенол-2,2,2-трифторацетат (27,7 мг, 0,091 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали досуха и затем растворяли в ДМФА (2 мл), и данное вещество фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм,

размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 10,6 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 95%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 410,04; время удерживания: 1,36 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,1%; измеренная масса: 410,09; время удерживания: 1,9 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.10 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 4.29 (уш. s., 2H), 4.05 (уш. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (s, 2H). 4 H'S пиперазина теряется вследствие подавления сигнала воды.

ПРИМЕР 199

6-Хлор-4-(4-(3-(этил(метил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

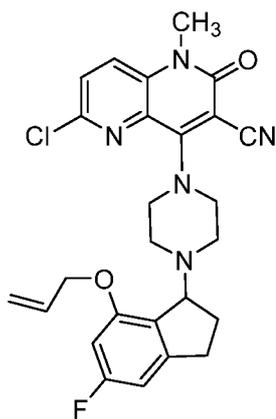


- 5 4,6-Дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (20 мг, 0,079 ммоль) и основание Хюнига (0,030 мл, 0,173 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Затем добавляли *N*-этил-*N*-метил-3-(пиперазин-1-илметил)анилина 2,2,2-трифторацетат (27,3 мг, 0,079 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 4 часа
- 10 реакция подошла к завершению. Неочищенный продукт реакции очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 19
- 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 2,2 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
- 20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1
- 25 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,13; время удерживания: 1,02 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с

10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца:
 5 чистота: 100,0%; измеренная масса: 451,11; время удерживания: 2. 19 мин. Методика подавления сигналов воды, используемая при получении спектра продукта, препятствовала полному отнесению сигналов, и могли быть интерпретированы только ароматические сигналы. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.09 (уш. d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 (уш. d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.05-7.28 (m, 1H), 6.57-6.87 (m, 3H).
 10 Указанное в заголовке соединение 2.2 выделяли с выходом 6,2%.

ПРИМЕР 200

4-(4-(7-(Аллилокси)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



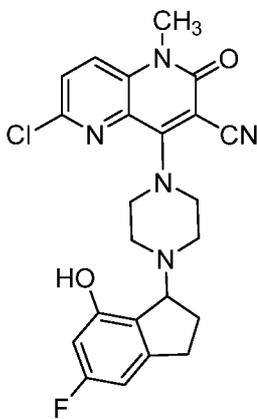
(200)

15 Раствор 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (54 мг, 0,213 ммоль), 1-(7-(аллилокси)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пиперазина (58,7 мг, 0,213 ммоль) и триэтиламина (0,059 мл, 0,425 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение уикэнда. Затем
 20 растворитель удаляли под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане. Органический слой промывали 1,5 М калий-фосфатным буфером (2x) и затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением
 159 мг неочищенного продукта реакции. Часть данного вещества (127 мг) фракционировали путем флэш-хроматографии с использованием в качестве
 25 элюента 1-5%-го метанола в дихлорметане и колонки с силикагелем (24 г) (Biotage). Гомогенные фракции объединяли и упаривали при пониженном давлении с получением продукта реакции в виде масла коричневого цвета (73 мг,

87%). 32 мг вышеупомянутого неочищенного продукта реакции очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 9,8 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,05; время удерживания: 1,41 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,05; время удерживания: 2. 22 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.64 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.44 (d, *J* = 11.0 Гц, 1H), 6.13-6.00 (m, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 10.5 Гц, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (dt, *J* = 16.4, 8.3 Гц, 1H), 2.85-2.69 (m, 5H), 2.31-2.06 (m, 2H).

ПРИМЕР 201

6-Хлор-4-(4-(5-фтор-7-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 К раствору 4-(4-(7-(аллилокси)-5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (75 мг, 0,152 ммоль) в ТГФ (3 мл) в атмосфере азота добавляли каталитическое количество тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (3,51 мг, 3,04 мкмоль). Данный слегка коричневый раствор перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли боргидрид натрия (8,62 мг, 0,228 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь переносили на пластину с силикагелем для препаративной ТСХ, и элюировали с использованием 30%-го ацетона в гексанах. С пластины элюировали две фракции, фракцию с более низким значением *R_f* дополнительно очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий:

10 колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин.

15 Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 3,4 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 94%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

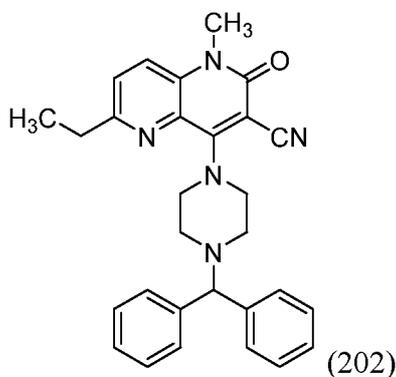
20 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем

поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,6%; измеренная масса: 453,97; время удерживания: 2,09 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,2%; измеренная масса: 453,95; время удерживания: 1,27 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.04 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.84 (уш. s., 2H), 3.58 (уш. s., 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.88 (уш. s., 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H).

15

ПРИМЕР 202

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



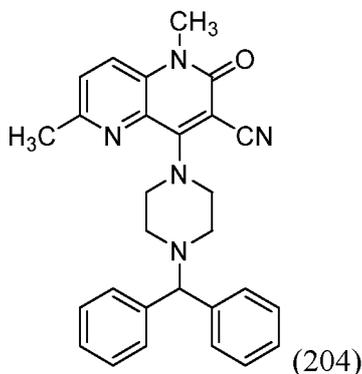
4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (20 мг, 0,039 ммоль) суспендировали в ТГФ (2 мл). Затем добавляли диэтилцинк (0,093 мл, 0,093 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (4,49 мг, 3,89 мкмоль), и данную реакционную смесь нагревали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. В начале нагревания суспензия превращалась в желтый раствор. Затем реакционную смесь охлаждали, фильтровали и упаривали досуха. Остаток растворяли в ДМФА (2 мл), и данный раствор очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя.

- 5 Выход продукта составлял 7,3 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 464,16; время удерживания: 1,52 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца:
- 15 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 464,14; время удерживания: 2,4 мин. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 7.3$ Гц, 4H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Гц, 4H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.95 (уш. s., 2H), 3.50 (s, 3H*), 3.43 (уш. s., 2H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 204

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

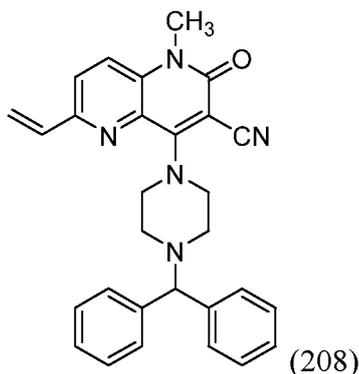


- 5 К раствору 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (26 мг, 0,065 ммоль) и триэтиламина (0,027 мл, 0,196 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли (бромметилен)добензол (16,17 мг, 0,065 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи.
- 10 Добавляли один дополнительный эквивалент (бромметилен)дбензола (16,17 мг, 0,065 ммоль) вместе с 1 дополнительным эквивалентом триэтиламина, и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще в течение 48 часов. Затем неочищенную реакцию смесь фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка:
- 15 XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм, подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
- 20 использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 3,3 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM
- 25 ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;

измеренная масса: 450,14; время удерживания: 2,35 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 450,12; время удерживания: 1,53 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.87 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Гц, 4H), 7.33 (t, J = 7.5 Гц, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.96 (уш. s., 4H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (уш. s., 4H), 2.51 (s, 3H).

ПРИМЕР 208

4-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-6-винил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

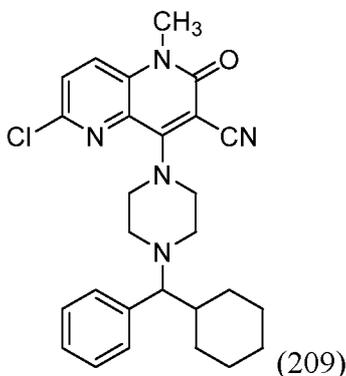


Смесь 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (30 мг, 0,058 ммоль), винилтрифторбората калия (9,37 мг, 0,070 ммоль) и PdCl₂(dppf) (4,27 мг, 5,83 мкмоль) помещали в сухую пробирку для микроволновой печи, которую затем герметично закрывали. Добавляли BuOH (2 мл) и TEA (0,012 мл, 0,087 ммоль), и пробирку обезгаживали и затем заполняли азотом (3х). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 2 часов, затем оставляли охлаждаться и упаривали досуха под вакуумом. Затем остаток растворяли в ДМФА (2 мл), и данный раствор фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;

градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 15,7 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,17, 462,17, 462,17; время удерживания: 2,34, 2,42, 2,49 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,19; время удерживания: 1,5 мин. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Гц, 4H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Гц, 4H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 18.0$ Гц, 1H), 5.50 (d, $J = 11.7$ Гц, 1H), 4.40 (s, 1H). Методика подавления сигналов воды, используемая при получении спектра продукта, затрудняла регистрацию пиперазина и протонов в N-Me.

ПРИМЕР 209

6-Хлор-4-(4-(циклогексил(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 К раствору 1-(циклогексил(фенил)метил)пиперазина 2,2,2-трифторацетата (16,12 мг, 0,043 ммоль) и 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (10 мг, 0,039 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламин (0,016 мл, 0,118 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение

10 ночи при комнатной температуре. Затем неочищенную реакционную смесь фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока:

15 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 3,7 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 98%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.

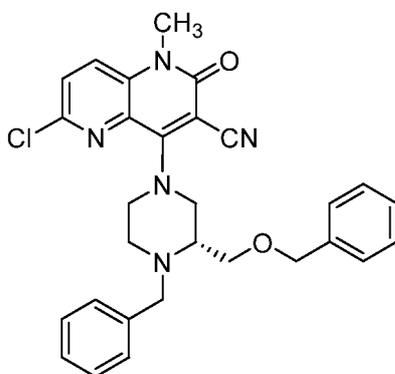
20 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода

25 образца: чистота: 98,5%; измеренная масса: 476,1; время удерживания: 1,72 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,2%; измеренная масса: 476,11; время удерживания: 2,81 мин. ЯМР-спектр не мог быть
 5 полностью интерпретирован из-за слишком низкой концентрации исследуемого образца. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.21 (уш. d, J = 7.3 Гц, 3H), 3.83 (уш. t, J = 5.0 Гц, 4H), 3.50 (s, 3H).

ПРИМЕР 210

10 (R)-4-(4-Бензил-3-((бензилокси)метил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(210)

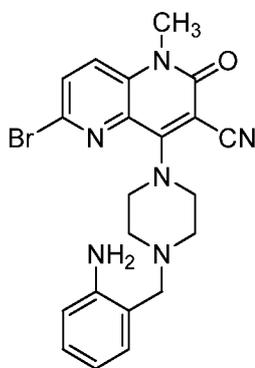
4,6-Дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (20 мг, 0,079 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (2 мл), и добавляли карбонат калия (32,6 мг, 0,236 ммоль). Добавляли (R)-1-бензил-2-((бензилокси)метил)пиперазин (25,7 мг, 0,087 ммоль), и данную реакционную смесь перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение уикэнда. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и затем фильтровали, и полученный неочищенный продукт фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих
 15 условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
 20 использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 1,2 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 514; время удерживания: 1,8 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 514,04; время удерживания: 2,8 мин.

15

ПРИМЕР 211

4-(4-(2-Аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(211)

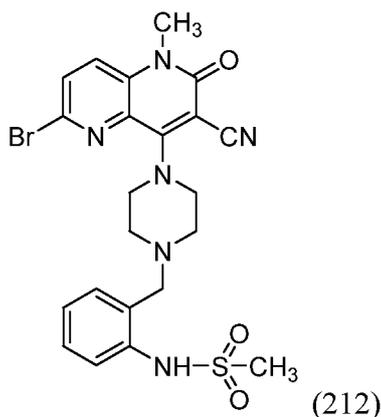
К раствору 6-бром-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (200 мг, 0,347 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли *трет*-бутил (2-формилфенил)карбамат (92 мг, 0,416 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли цианоборгидрид натрия (65,4 мг, 1,041 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли метанол, полученную смесь фильтровали, и фильтрат фракционировали путем обратнофазовой препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента CH₃ОН-H₂O-ТФУ. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил (2-((4-(6-бром-3-

циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)карбамата в виде желтого твердого вещества. Данное вещество растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли ТФУ (3 мл, 38,9 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и
 5 затем концентрировали под вакуумом с получением оранжевого масла. Данное вещество дополнительно очищали путем обратнофазовой препаративной ВЭЖХ с использованием в качестве элюента $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}-\text{ТФУ}$. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением ТФУ-соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого
 10 цвета (70 мг, выход: 29,6%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин;
 15 скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 2,3 мин, 453,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.10-6.86 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.0 (s, 2H), 2.56-2.64 (m, 4H).

20

ПРИМЕР 212

N-(2-((4-(6-Бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид



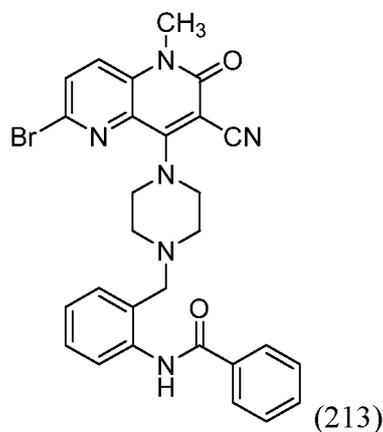
К раствору 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-
 25 1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (12 мг, 0,018 ммоль) и триэтиламина (0,012 мл, 0,088 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли метансульфохлорид (2,74 мкл, 0,035 ммоль). Данную реакционную

смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали, и остаток растворяли в смеси ДМФА-метанол. Данный раствор фракционировали путем препаративной обратнофазовой ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 36-76% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили, используя центробежный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 мг, выход: 18,3%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 1,8 мин, 531,1 (М+Н)⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.99-7.92 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.43 (уш. d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.15 (уш. d, J = 6.2 Гц, 1H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.81-2.65 (m, 4H).

20

ПРИМЕР 213

N-(2-((4-(6-Бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)бензамид



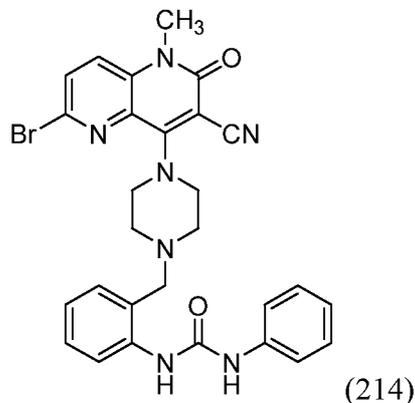
25

К раствору 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетамида) (17 мг, 0,025 ммоль) и триэтиламина (0,017 мл, 0,125 ммоль) в дихлорметане (2 мл)

добавляли хлористый бензоил (4,34 мкл, 0,037 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в смеси ДМФА-метанол, и данный раствор фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 23 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили, используя центробежный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, выход: 51,2%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 2,5 мин, 557,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.20 (уш. s, 1H), 8.31 (уш. d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.01 (уш. d, J = 7.0 Гц, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.12 (уш. t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.85 (уш. m, 6H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (уш. s, 4H).

ПРИМЕР 214

1-(2-((4-(6-Бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-фенилмочевина



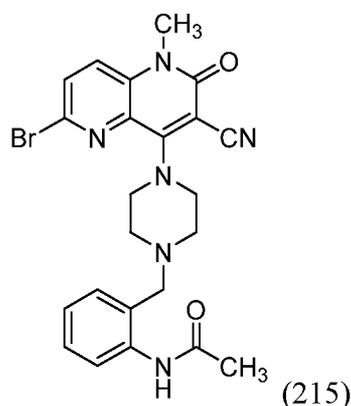
25

К раствору 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетамида) (17 мг,

0,025 ммоль) и триэтиламина (0,017 мл, 0,125 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли фенил изоцианат (4,09 мкл, 0,037 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в смеси ДМФА и метанола. Данный раствор фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 37-77% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили, используя центробежный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, выход: 45,2%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 2,4 мин, 572,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (уш. s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 7.37-7.18 (m, 4H), 7.07-6.84 (m, 2H), 3.91 (уш. s, 4H), 3.65 (уш. s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.65 (уш. s, 4H).

ПРИМЕР 215

N-(2-((4-(6-Бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамид

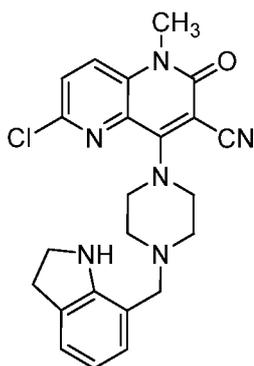


К раствору 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетамида) и триэтиламина (0,012 мл, 0,088 ммоль) (12 мг, 0,018 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли хлористый ацетил (1,878 мкл, 0,026 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в смеси ДМФА и метанола. Данный раствор фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 26-76% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили, используя центробежный испаритель, с получением указанного в заголовке соединения (4,2 мг, выход: 45,7%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 2,1 мин, 495,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.15 (уш. s, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 3.90 (уш. s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.61-2.71 (уш. m, 4H), 2.13 (s, 3H).

25

ПРИМЕР 216

6-Хлор-4-(4-(индолин-7-илметил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

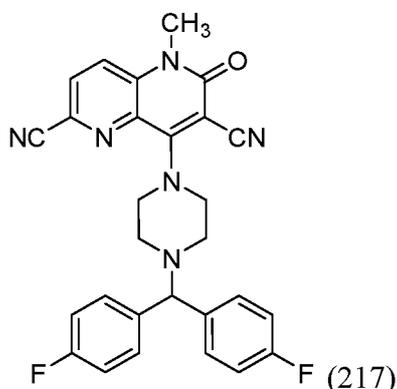


(216)

К раствору 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила бис(2,2,2-трифторацетата) (20 мг, 0,038 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли *трет*-бутил 7-формилиндолин-1-карбоксилат (13,95 мг, 0,056 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5 комнатной температуре. Добавляли цианоборогидрид натрия (7,09 мг, 0,113 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли метанол, полученную смесь фильтровали, и 10 фильтрат фракционировали путем препаративной обратнофазовой ВЭЖХ с использованием в качестве элюента $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}-\text{TФУ}$. Гомогенные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении в течение ночи с получением *трет*-бутил 7-((4-(6-хлор-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилата в виде твердого 15 вещества желтого цвета. Данное вещество растворяли в дихлорметане (2 мл), и добавляли ТФУ (1 мл, 12,98 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали при 20 пониженном давлении. Затем остаток фракционировали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом 25 аммония; градиент: 38-78% В в течение 19 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Гомогенные фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, выход: 29%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; 30 скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты ЖХ-МС: 1,9 мин, 435,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.04 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.53 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 4.00-3.75 (m, 4H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.58-2.66 (уш. m, 4H).

ПРИМЕР 217

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

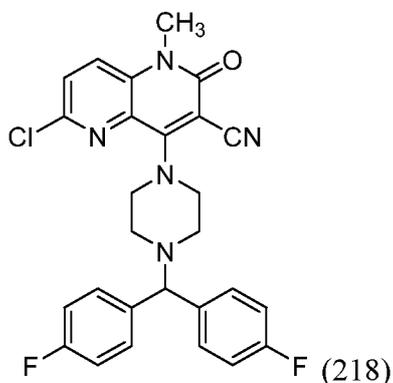


5 В пробирку для микроволновой печи добавляли 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (30 мг, 0,059 ммоль), цинк (0,775 мг, 0,012 ммоль), цианид цинка (4,18 мг, 0,036 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорида и дихлорметана (4,84 мг, 10 5,93 мкмоль). Сосуд герметично закрывали, последовательно три раза обезгаживали и наполняли азотом. Добавляли NMP (2 мл), и реакцию смесь нагревали в течение 1 ч при 75°C. Затем реакцию смесь охлаждали, добавляли ацетонитрил, и полученную смесь фильтровали. Фильтрат фракционировали путем обратнoфазовой препаративной ВЭЖХ, используя в 15 качестве элюента смесь ацетонитрил-вода-ацетат аммония. Гомогенные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (22,3 мг, выход: 72,0%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 20 (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 3,3 мин, 497,1(M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 5.6 Гц, 4H), 7.16 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 25 4.54 (s, 1H), 3.91 (уш. s., 4H), 2.56 (уш. s., 4H).

Соединения следующих примеров получали из подходящих исходных веществ с использованием методик, аналогичных уже описанным методикам.

ПРИМЕР 218

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



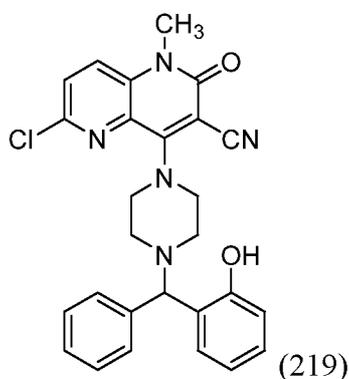
5

Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,4 мин, 506,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.04 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.7 Гц, 4H), 7.16 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (уш. s., 4H), 3.51 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H).

15

ПРИМЕР 219

6-Хлор-4-(4-((2-гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



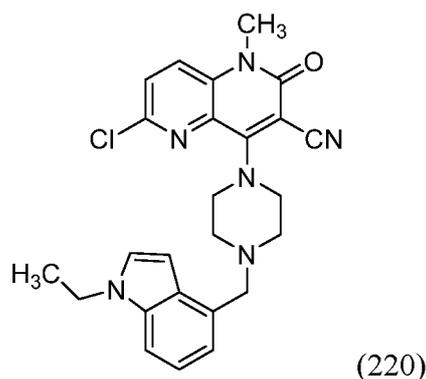
20

ЖХ-МС (Методика LC-2): 2,1 мин, 486,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.06 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42-

7.35 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (уш. s, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 4H).

ПРИМЕР 220

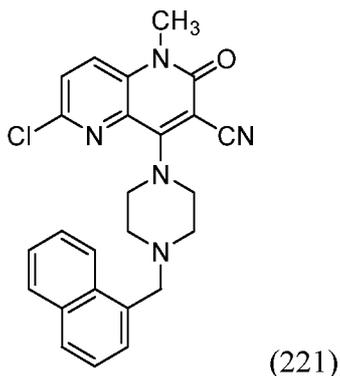
- 5 6-Хлор-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,1 мин, 461,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.05 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.03 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.65 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.90-3.74 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.68 (уш. s., 4H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H).

ПРИМЕР 221

- 20 6-Хлор-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

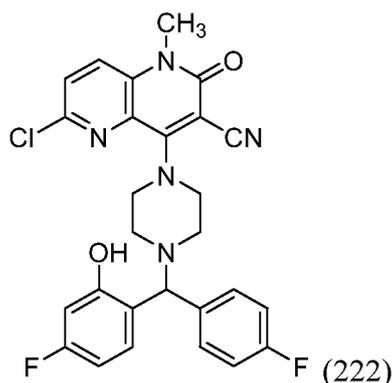


Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,3 мин, 444,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.36 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.62-7.44 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (уш. s., 4H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (уш. s., 4H).

10

ПРИМЕР 222

6-Хлор-4-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



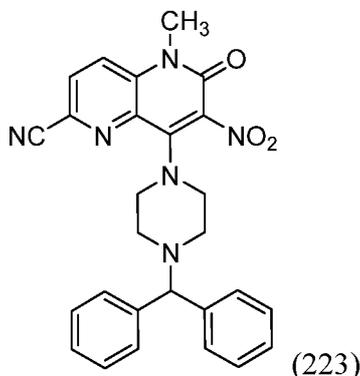
15

Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: 2,4 мин, 522,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.06 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.6, 5.7 Гц, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 6.72-6.53 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.89 (уш. s., 4H), 3.52 (s, 3H), 2.62 (уш. s., 2H), 2.57-2.51 (m, 2H).

20

ПРИМЕР 223

8-(4-Бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



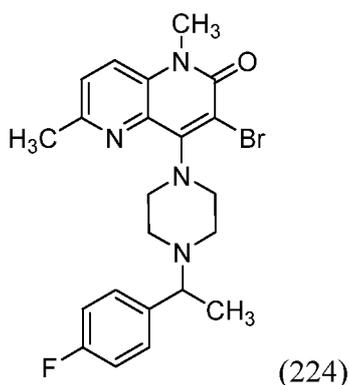
- 5 8-Хлор-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила 0,22 этилацетат (94 мг, 0,331 ммоль) растворяли в ДМФА (3,3 мл) до получения раствора. К раствору добавляли якорь магнитной мешалки, 1-(дифенилметил)пиперазин (89 мг, 0,353 ммоль) и затем карбонат калия (91 мг, 0,662 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение уикэнда. Из реакционного раствора отсасывали пипеткой неорганические соли. Добавляли несколько капель воды и ТФУ (0,076 мл, 0,993 ммоль), и данную смесь разбавляли до объема 6 мл с использованием ДМФА и фильтровали через шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм, собирая фильтрат в три пробирки для образцов объемом 2 мл. Образец
- 15 очищали путем обратнофазовой ВЭЖХ с использованием следующих условий: препаративная ВЭЖХ-система (Shimadzu) с программой поиска (discovery software): колонка: Waters Sunfire C18, 19 мм x 150 мм; скорость потока: 25 мл/мин; растворитель А (%-ный состав): 10% ацетонитрил- 90% вода- 0,1% ТФУ; растворитель В (%-ный состав): 90% ацетонитрил- 10% вода- 0,1% ТФУ;
- 20 регистрация: УФ, 220 нм; градиент: от 20% В до 100% В в течение 20 минут, поддержание 100% В в течение 5 минут. Время удерживания продукта = от 6,48 минуты до 7,31 минуты. Собирали желаемый продукт, и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (156 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1
- 25 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил с 0,05% трифторуксусной кислоты; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8

мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 0,96 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 481,2. ¹H ЯМР (Ацетонитрил-d₃) δ 8.00-8.04 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Гц, 4H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 2H), 5.08 (уш. s., 1H), 3.71 (t, J = 4.5 Гц, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (уш. s., 4H).

5

ПРИМЕР 224

3-Бром-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



10 В пробирку объемом 1 драхма, содержащую 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол (21 мг, 0,103 ммоль), добавляли ДМФА (0,7 мл) и 3-бром-1,6-диметил-4-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (30,6 мг, 0,091 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (25,6 мг, 0,185 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в закрытой крышечкой пробирке в течение 4,5 часа при комнатной

15 температуре. Согласно ВЭЖХ-анализу реакция подошла к завершению. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Данный неочищенный продукт реакции распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над сульфатом

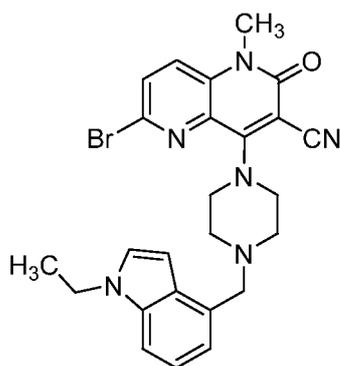
20 магния. Сушильный агент удаляли путем фильтрования. После удаления из фильтрата растворителя получали неочищенный продукт в виде масла янтарного цвета (31 мг). Значение R_f полученного продукта на силикагелевой пластине составляло ~0,26 (20%-ный этилацетат в хлороформе). Образец растворяли в смеси ДМФА/ацетонитрил, и данное неочищенное вещество очищали путем

25 препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-78% В в течение 20

минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. В приведенном ЯМР-спектре не скорректированы эффекты, вызванные подавлением сигналов воды. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.83 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.37 (уш. dd, *J* = 8.2, 5.8 Гц, 2H), 7.13 (уш. t, *J* = 8.9 Гц, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (уш. t, *J* = 4.4 Гц, 3H), 2.59 (уш. s, 2H), 2.51 (уш. s, 4H), 1.32 (уш. d, *J* = 6.7 Гц, 3H). Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 458,92; время удерживания: 1,91 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 459,04; время удерживания: 1,19 мин.

ПРИМЕР 225

25 6-Бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(225)

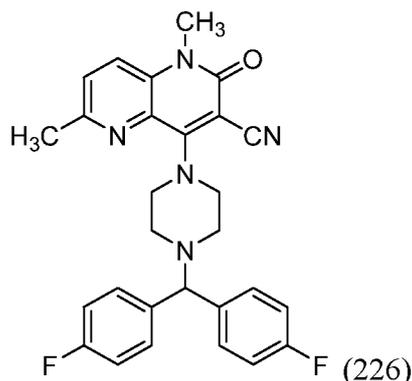
6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (15 мг, 0,050 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-этил-4-(пиперазин-1-илметил)-1*H*-индол, 2 HCl (16,5 мг, 0,052 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (31 мг, 0,224 ммоль). Данную
5 реакционную смесь помещали в атмосферу азота на 1,75 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (20 мкл, 0,349 ммоль). Реакционную смесь разбавляли до объема 1,2 мл с использованием ацетонитрила и фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное
10 вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 18 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с
15 использованием центробежного испарителя. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 7.89-7.95 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.74-3.95 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.69 (уш. s., 2H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Гц, 3H). Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
20 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты
25 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 505,01; время удерживания: 2,16 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
30 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 505,02; время удерживания: 1,50 мин. Протонный ЯМР: Интенсивность сигналов уменьшена (интегральная интенсивность) вблизи частоты, используемой для подавления

сигнала воды. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7.89-7.95 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.66 (d, $J = 2.6$ Гц, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.74-3.95 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.69 (уш. s., 2H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

5

ПРИМЕР 226

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



10 4-Хлор-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (6,5 мг, 0,028 ммоль) и 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (8,8 мг, 0,031 ммоль) растворяли в ДМФА (0,3 мл) до получения раствора. Затем добавляли карбонат калия (8 мг, 0,058 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. ЖХ-МС-анализ указывал на приблизительно

15 80%-ное превращение исходных веществ. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазина (2,3 мг, 7,98 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали через шприцевой фильтр.

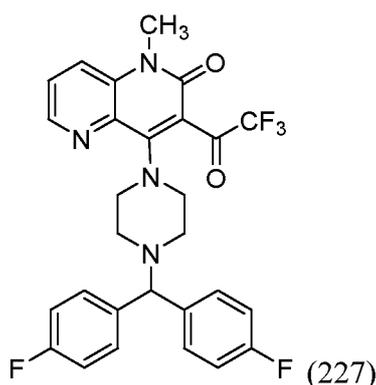
20 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 48-88% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4

25 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50

мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: 5 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 486,13; время удерживания: 2,36 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной 10 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 486,16; время удерживания: 1,59 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, 15 являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.86 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.44-7.58 (m, 5H), 7.09-7.18 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 3.90-3.97 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.60 (m, 4H).

ПРИМЕР 227

20 4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

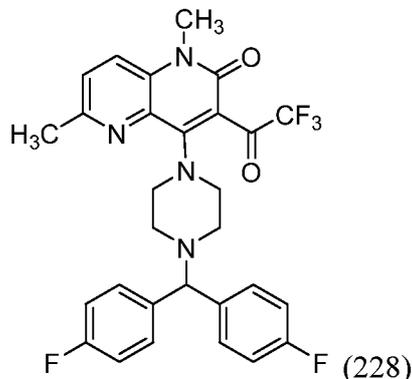


4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (25 мг, 0,056 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) до получения 25 раствора. Затем добавляли пиридин (0,023 мл, 0,280 ммоль), и затем добавляли трифторуксусный ангидрид (0,016 мл, 0,112 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной

ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 18 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 95,0%; RT: 2,54; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺); измеренные массы: 543,07) Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 100,0%; RT: 1,7; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺); измеренные массы: 543,24). Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8.54 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 4.0 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 5.7 Гц, 4H), 7.14 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.52 (s, 3H).

ПРИМЕР 228

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



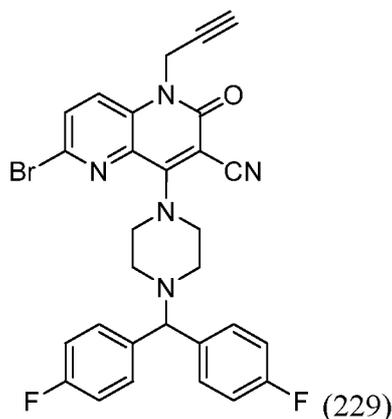
- 5 4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (25 мг, 0,054 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл) до получения раствора. Затем добавляли пиридин (0,022 мл, 0,271 ммоль), и затем добавляли трифторуксусный ангидрид (0,015 мл, 0,109 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 5,5
- 10 часа при комнатной температуре. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 18
- 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 7 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 20 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 93,9%;
- 25 измеренная масса: 557,14; время удерживания: 2,63 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной

кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 91,9%; измеренная масса: 557,14; время удерживания: 1,79 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.87 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 5.7 Гц, 4H), 7.12 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.51-2.54 (m, 4H).

10

ПРИМЕР 229

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

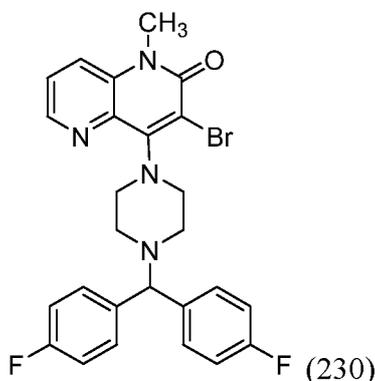


6-Бром-4-хлор-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (16 мг, 0,050 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (14,6 мг, 0,051 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (13,9 мг, 0,101 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 3,5 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (10 мкл, 0,175 ммоль). Затем реакционную смесь разбавляли до объема 1 мл с использованием ацетонитрила и фильтровали. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с

использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 573,96; время удерживания: 1,9 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 573,96; время удерживания: 2,55 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.86-8.00 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Гц, 4H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Гц, 4H), 5.00 (d, *J* = 1.8 Гц, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.91 (уш. s., 4H), 2.56 (уш. s., 4H).

ПРИМЕР 230

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



25

Получали раствор путем растворения 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (26,5 мг, 0,059 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) с последующим добавлением NBS (12,6 мг, 0,071

ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 2,5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли до объема 1 мл с использованием ацетонитрила и затем фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем

5 препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин.

10 Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-

15 100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 98,8%; RT: 2,61; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 524,99). Условия анализа для

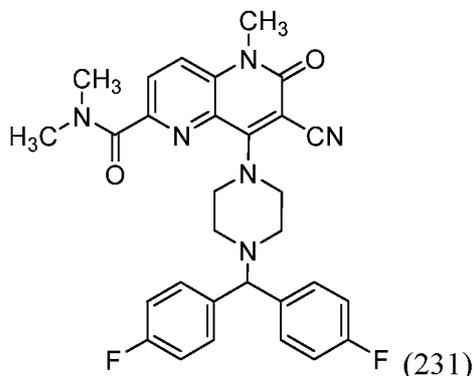
20 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0

25 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 100,0%; RT: 1,44; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 525,02). Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8.54 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4,

30 5.5 Гц, 4H), 7.14 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 4.46 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (t, J = 5.0 Гц, 4H).

ПРИМЕР 231

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-*N,N*,5-триметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксамид



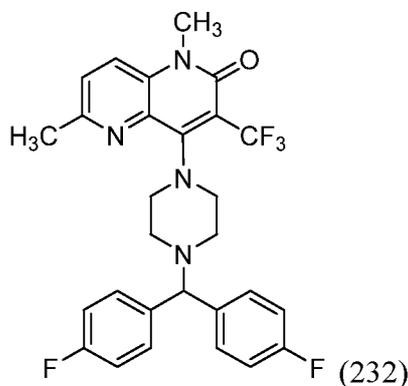
- 5 8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоновую кислоту (15 мг, 0,029 ммоль) и аза-НОВт (5,0 мг, 0,037 ммоль) растворяли в ДМФА (0,3 мл) до получения раствора. К реакционной смеси добавляли DIEA (5,4 мкл, 0,031 ммоль), и затем добавляли EDC (9,1 мг, 0,047 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 5
- 10 минут при комнатной температуре, и затем добавляли диметиламин (29,1 мкл, 0,058 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли уксусную кислоту (7 мкл, 0,122 ммоль), и затем реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом. Полученное неочищенное вещество очищали путем
- 15 препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин.
- 20 Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;
- 25 подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;

измеренная масса: 543,18; время удерживания: 1,41 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 543,24; время удерживания: 2,01 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.04 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Гц, 4H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Гц, 4H), 4.55 (s, 1H), 3.84-3.95 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.00 (уш. s, 2H), 2.91 (уш. s, 2H), 2.52-2.57 (m, 4H).

15

ПРИМЕР 232

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



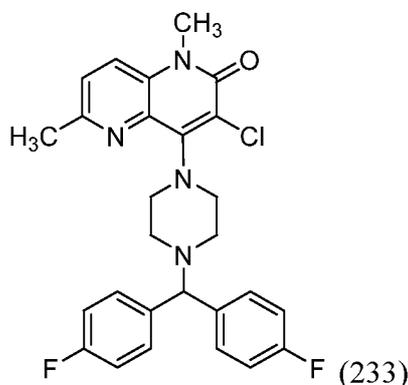
Ссылки: Togni *et al. J. Fluorine Chem.* 131 (2010) 951-957. Onset observed >135°C; Haller, *J. Org. Process Res. Dev.*, 2013, 17 (3), pp 318-319.

В пробирку, рассчитанную на высокое давление, объемом 1 драхма, содержащую новый тефлоновый якорь магнитной мешалки, добавляли 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (15 мг, 0,033 ммоль) и хлортрис(триметилсилил)силан (16,2 мг, 0,057 ммоль) с последующим растворением в ацетонитриле (0,35 мл). Затем добавляли 1-трифторметил-3,3-диметил-1,2-бензйодоксол (21,5 мг, 0,065 ммоль). Пробирку закрывали герметизирующей крышкой и нагревали в масляной бане, предварительно нагретой до 80°C, за противозрывным экраном, в течение 24

часов. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,16; время удерживания: 2,67 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,22; время удерживания: 1,71 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.50 (dt, $J = 8.5, 5.6$ Гц, 5H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Гц, 4H), 4.49 (s, 1H), 3.67 (уш. s, 4H), 3.50 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 4H).

ПРИМЕР 233

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



5 4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (15 мг, 0,033 ммоль) растворяли в ДМФА (0,33 мл) до получения раствора. Данный раствор охлаждали до 0°C, и затем добавляли *n*-хлорсукцинимид (5,0 мг, 0,037 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота, перемешивали при 0°C в течение одного часа, затем удаляли из

10 ледяной бани, нагревали до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение одного часа. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-100% В в течение 20

15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода

20 образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:

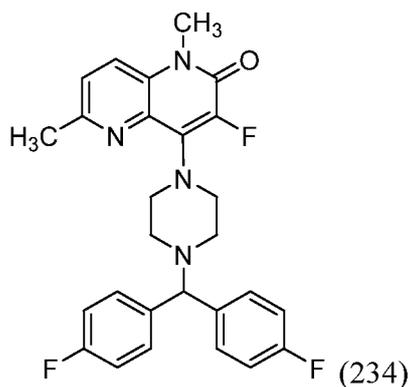
25 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 495,1; время удерживания: 1,53 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%;
 5 измеренная масса: 495,09; время удерживания: 2,49 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.84 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Гц, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.54-3.64 (m, 6H), 2.54 (s, 3H).

10

ПРИМЕР 234

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-1,6-диметил-1,5-
 нафтиридин-2(1*H*)-он



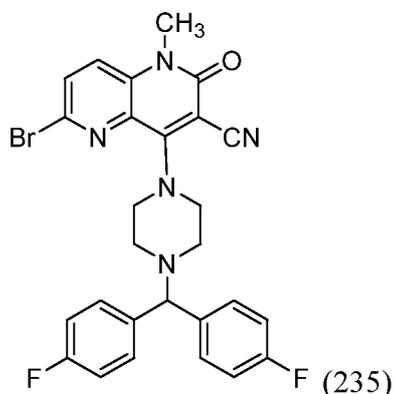
15

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-
 нафтиридин-2(1*H*)-он (20 мг, 0,043 ммоль) растворяли в ацетонитриле (0,4 мл) до
 получения раствора. Данный раствор охлаждали до 0°C, и добавляли 1-
 хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторборат) (15,39
 мг, 0,043 ммоль), растворенный в воде (0,15 мл) и ТГФ (0,15 мл). Данную
 20 реакцию смесь помещали в атмосферу азота, перемешивали при 0°C,
 нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 часа и затем перемешивали в
 течение 3 часов. ЖХ-МС анализ реакционной смеси показывал приблизительно
 25%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. Реакционную смесь
 охлаждали до 0°C и добавляли дополнительное количество 1-хлорметил-4-фтор-
 25 1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октана бис(тетрафторбората) (16,3 мг, 0,046 ммоль) в
 воде (0,2 мл). Реакционный сосуд закрывали крышкой, и реакционную смесь
 перемешивали в течение 25 минут при 0°C. Реакционный сосуд удаляли из
 ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали в течение 35 минут, нагревая до

комнатной температуры. ЖХ-МС анализ показывал приблизительно 50%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 23 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,4%; измеренная масса: 479,2; время удерживания: 2,42 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,3%; измеренная масса: 479,2; время удерживания: 1,48 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными: ^1H ЯМР (DMCO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Гц, 4H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J = 8.8$ Гц, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.58 (уш. s, 3H), 3.56 (s, 3H).

ПРИМЕР 235

4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ



5 В пробирку объемом 1 драхма, содержащую 6-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (39,7 мг, 0,142 ммоль) в ацетонитриле (1,4 мл), добавляли DIEA (0,149 мл, 0,850 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут, и затем добавляли тозилхлорид (81 мг, 0,425 ммоль). Реакционную смесь закрывали

10 крышкой в атмосфере азота и перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Половину указанного выше объема реакционной смеси (реакционная смесь была гетерогенной и имела янтарный цвет) добавляли в пробирку объемом 1 драхма, содержащую 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (26,6 мг, 0,092 ммоль), ацетонитрил (0,2 мл) и 1-метилпиперидин (0,011 мл, 0,092

15 ммоль). Данную реакционную смесь закрывали крышкой в атмосфере азота и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После ВЭЖХ-анализа к реакционной смеси добавляли 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (20,47 мг, 0,071 ммоль). Реакционный сосуд закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно в течение 1,5

20 часа к реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,020 мл, 0,355 ммоль) вместе с ДМФА, и данную смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1%

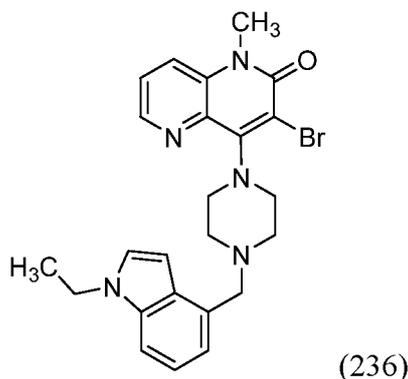
25 трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием

центрибежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 549,94; время удерживания: 2,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 549,95; время удерживания: 1,8 мин. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.89-7.96 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 5.7 Гц, 4H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Гц, 4H), 4.73 (уш. s., 1H), 3.91 (уш. s., 4H), 3.51 (s, 3H), 2.68 (уш. s., 4H).

20

ПРИМЕР 236

3-Бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он



В пробирку объемом 1 драхма, содержащую 3-бром-4-гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (16,4 мг, 0,064 ммоль), добавляли ацетонитрил (0,5 мл), и затем добавляли DIEA (44,9 мкл, 0,257 ммоль). К данной реакционной смеси добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (13,04 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 55

минут при комнатной температуре. ВЭЖХ-анализ реакционной смеси показывал приблизительно 60%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Следующий мониторинг с использованием ВЭЖХ-анализа показывал отсутствие какого-либо значительного изменения в реакционной композиции. К реакционной смеси добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (5,5 мкл, 0,033 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 45 минут. Следующий ВЭЖХ-анализ показывал 91%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Полученный неочищенный продукт распределяли между этилацетатом и 1,5 М раствором гидроортофосфата калия. Органический экстракт промывали последовательно 1,5 М раствором гидроортофосфата калия и соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Сушильный агент удаляли путем 15 фильтрования. Растворители удаляли под вакуумом, используя роторный испаритель, с получением промежуточного продукта, 3-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната, в виде коричневой пленки (26 мг). ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity ВЕН С18 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода с 0,05% ТФУ; подвижная фаза В: 20 100% ацетонитрил с 0,05% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 2% В до 98% В в течение 1,5 минуты, затем поддержание 98% В в течение 0,5 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 1,01 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 386,85.

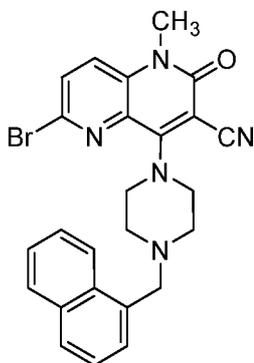
25 В пробирку объемом 1 драхма, содержащую 1-этил-4-(пиперазин-1-илметил)-1*H*-индол, 2 ТФУ (44,3 мг, 0,094 ммоль) и DIEA (0,059 мл, 0,336 ммоль), добавляли раствор 3-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (26 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (0,45 мл). Пробирку закрывали крышкой, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 30 комнатной температуре. Из реакционной смеси удаляли под вакуумом летучие компоненты с использованием роторного испарителя. Неочищенный продукт реакции растворяли в смеси ДМФА/ацетонитрил (1:1, 1 мл). Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge С18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм;

подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя.

Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 100,0%; RT: 1,88; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 480,04). Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. (Чистота: 100,0%; RT: 1,29; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 480,04). Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (DMCO-d₆) δ 8.53 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 4.2 Гц, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 6.65 (уш. s., 1H), 4.20 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 3.79 (уш. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (уш. s., 2H), 2.63 (уш. s., 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

ПРИМЕР 237

6-Бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



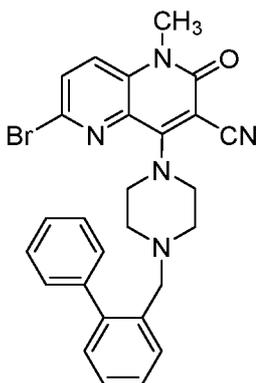
(237)

- 5 6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (15 мг, 0,050 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-(нафталин-1-илметил)пиперазин, 3 ТФУ (28,6 мг, 0,050 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (34,7 мг, 0,251 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали в течение 2 часов при
- 10 комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом, и добавляли 15 мкл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь перемешивали и фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А:
- 15 (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты
- 20 продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 25 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,9; время удерживания: 1,35 мин. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 8.36

(d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Гц, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.43-7.62 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 4.8$ Гц, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H).

ПРИМЕР 238

- 5 4-(4-([1,1'-Бифенил]-2-илметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ



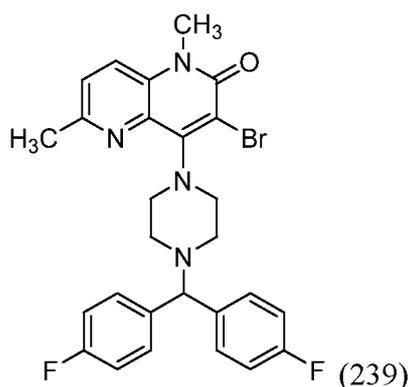
(238)

- 6-Бром-4-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (15 мг, 0,050 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) до получения раствора. Затем добавляли 1-([1,1'-бифенил]-2-илметил)пиперазин, 2 ТФУ (24,14 мг, 0,050 ммоль), и затем добавляли карбонат калия (29 мг, 0,210 ммоль). Реакционную смесь закрывали в атмосфере азота и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с использованием ДМФА и ацетонитрила, и добавляли две капли воды и 30 мкл уксусной кислоты.
- 15 Реакционную смесь нагревали до растворения твердых веществ и фильтровали через шприцевой фильтр. После охлаждения выпадало в осадок очень небольшое количество вещества, для облегчения солюбилизации добавляли 15 мкл ТФУ. Данный раствор повторно фильтровали через шприцевой фильтр. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием
- 20 следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 18 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт,
- 25 объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
 5 измеренная масса: 513,93; время удерживания: 2,42 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
 10 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 514,18; время удерживания: 1,46 мин. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 7.90-7.97
 15 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Гц, 4H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 4.08 (уш. s., 1H), 3.89 (уш. s., 3H), 3.51 (s, 2H), 2.93 (уш. s., 1H).

ПРИМЕР 239

20 4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

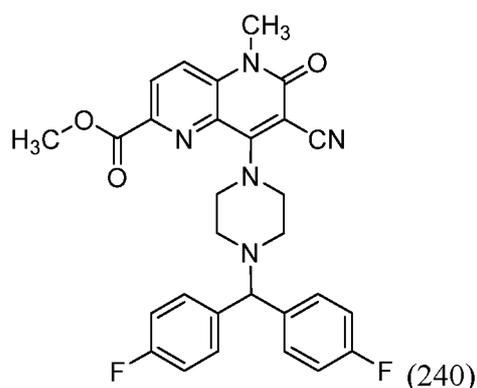


4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (25 мг, 0,054 ммоль) растворяли в ДМФА (0,25 мл) до
 25 получения раствора. Затем добавляли NBS (12,3 мг, 0,069 ммоль). Данную реакционную смесь закрывали и перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200

мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,07; время удерживания: 2,58 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 539,06; время удерживания: 1,65 мин. ¹Н ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.55 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 7H).

ПРИМЕР 240

25 Метил 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат



В пробирку объемом 2 драхмы, содержащую метил 7-циано-5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат, HCl (52 мг, 0,143 ммоль), добавляли 1,5 мл ДХМ и 1,5 мл 1,0 М раствора карбоната натрия. Затем добавляли 4,4'-(бромметил)ен)бис (фторбензол) (59,5 мг, 0,210 ммоль).

5 Реакционный сосуд закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем реакционную смесь дополнительно разбавляли ДХМ и соевым раствором. Полученный продукт экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над сульфатом магния, фильтровали, и удаляли под вакуумом растворитель с получением

10 неочищенного продукта реакции. Данную неочищенную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле, используя для элюирования сначала ДХМ, для удаления неполярных примесей, и затем 15%-ный этилацетат в ДХМ. Фракции, содержащие чистый продукт реакции (ТСХ) объединяли, и удаляли под вакуумом растворитель с получением желаемого продукта в виде бежевого твердого

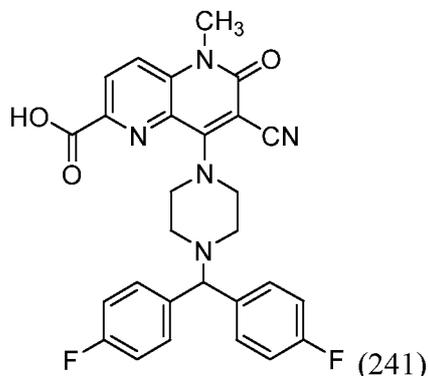
15 вещества. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity BEH 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой

20 пробы: 1 мкл. Время удерживания = 1,90 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 530,20. ЖХ-МС: колонка: Phenomenex Luna C18, 2 мм x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 4 минут,

25 затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 3 мкл. Время удерживания = 3,43 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 530,21.

ПРИМЕР 241

8-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоновая кислота



5 В пробирку объемом 1 драхма, содержащую метил 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат (50 мг, 0,094 ммоль), добавляли 0,5 мл ТГФ, что приводило к образованию суспензии. Затем добавляли 0,5 мл ДХМ для облегчения солюбилизации. Добавляли дополнительное количество ТГФ (0,45

10 мл), что приводило к осаждению из раствора еще большего количества исходного вещества. Для солюбилизации исходного вещества добавляли порциями по 0,1 мл ДХМ. Для достижения солюбилизации понадобилось дополнительно добавить 0,4 мл ДХМ. Композиция реакционного раствора содержала 0,9 мл ДХМ и 0,95 мл ТГФ. К реакционной смеси добавляли триметилсиланолат калия (15,7 мг, 0,122

15 ммоль), и реакционную смесь закрывали и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли соляную кислоту (1 М, 0,123 мл, 0,123 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут. Добавляли хлороформ. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, и добавляли дополнительное количество хлороформа

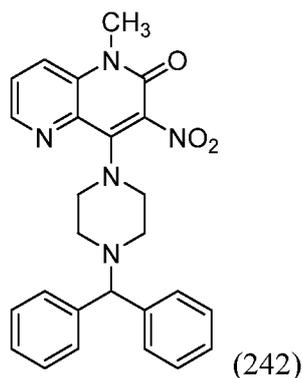
20 вместе с водой. После перемешивания органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали хлороформом. Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Сушильный агент отфильтровывали, и из фильтрата удаляли под вакуумом растворитель с использованием роторного испарителя. Полученное неочищенное вещество

25 очищали путем препаративной обратнофазовой ВЭЖХ с использованием системы растворителей ацетонитрил/вода/0,1% ТФУ и УФ-регистрации при 220 нм. Фракции анализировали путем ЖХ-МС, и из фракции, содержащей продукт реакции, удаляли под вакуумом растворитель, используя роторный испаритель, с

получением желаемого продукта в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС:
 колонка: Waters Acquity BEH 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
 фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: 90:10
 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; температура: 40°C; градиент: от 0% В до 100% В в
 течение 2 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость
 потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Объем вводимой пробы: 1 мкл.
 Результаты: время удерживания = 1,70 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н];
 измеренные массы: 516,20. ¹Н ЯМР (Ацетонитрил-d₃) δ 8.25 (d, J = 8.8 Гц, 1Н),
 7.92 (d, J = 9.0 Гц, 1Н), 7.64-7.78 (m, 4Н), 7.17 (t, J = 8.7 Гц, 4Н), 5.05 (уш. s., 1Н),
 4.16 (уш. s., 4Н), 3.57 (s, 3Н), 3.15 (уш. s., 4Н).

ПРИМЕР 242

4-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-он



15

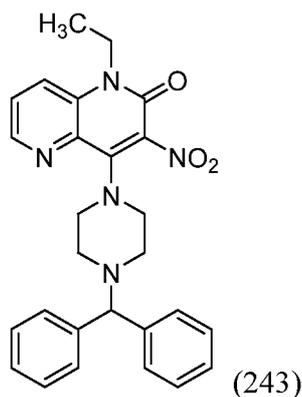
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей
 методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение
 (1,8 мг) выделяли с выходом 0,9%. Для определения конечной чистоты продукта
 образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.
 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18,
 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с
 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ
 ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут,
 затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин;
 регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная
 фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура:

25

50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 243

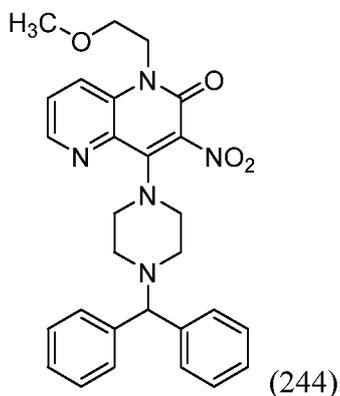
- 5 4-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-этил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение (5 мг) выделяли с выходом 23,7%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 244

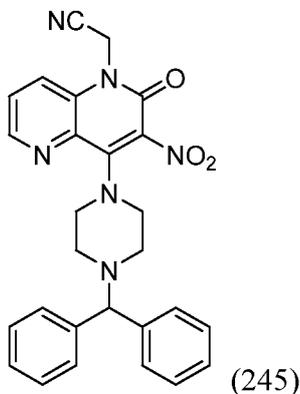
4-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-(2-метоксиэтил)-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение (10,1 мг) выделяли с выходом 35,5%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН
- 10 С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го
- 15 ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0
- 20 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 245

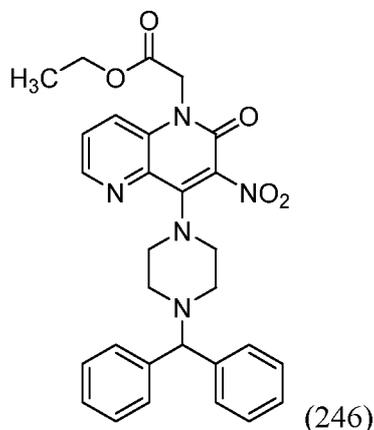
2-{4-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил}ацетонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 21,5%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 10
10 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 246

Этил 2-{4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил}ацетат



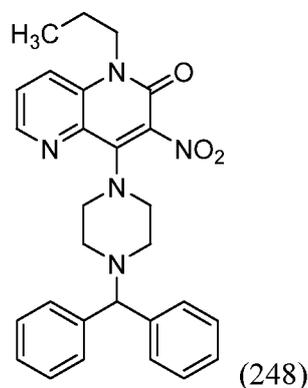
5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение (7,5 мг) выделяли с выходом 50,8%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС.

10 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

15 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 248

4-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-1-пропил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

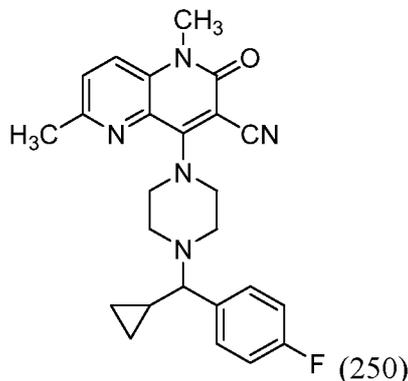


5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 165. Соединение (9,5 мг) выделяли с выходом 27,9%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минут; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

20

ПРИМЕР 250

4-{4-[Циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



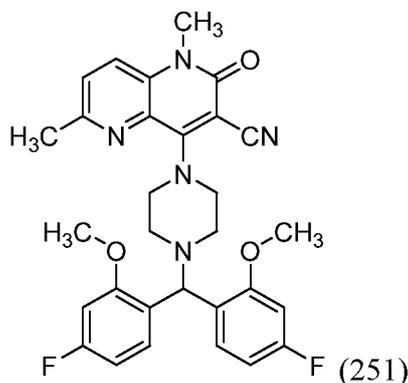
1,6-Диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ (20 мг, 0,050 ммоль), циклопропил(4-фторфенил)метанол (11,71 мг, 0,070 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодид (24,46 мг, 0,101 ммоль) смешивали в пропонириле (252 мкл) в герметично закрытом реакционном сосуде объемом 2 драхмы. Добавляли основание Хюнига (75 мкл, 0,429 ммоль), и данную реакционную смесь нагревали в течение 4 часов при 110°C. Согласно ВЭЖХ-анализу исходное вещество было израсходовано. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и экстрагировали водой (3 х). Органическую фракцию концентрировали в потоке азота. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: поддержание 30% В в течение 0 минут, 30-70% В в течение 23 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций запускался МС- и УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Соединение (1,8 мг) выделяли с выходом 8,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода

образца: чистота: 98,0%; измеренная масса: 432,16; время удерживания: 1,42 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 432,2; время удерживания: 2,03 мин.

10

ПРИМЕР 251

4-{4-[Бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



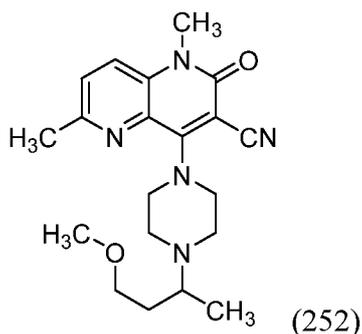
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (23,2 мг) выделяли с выходом 42,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 546,16; время удерживания: 2,31 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем

поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 546,19; время удерживания: 1,51 мин.

5

ПРИМЕР 252

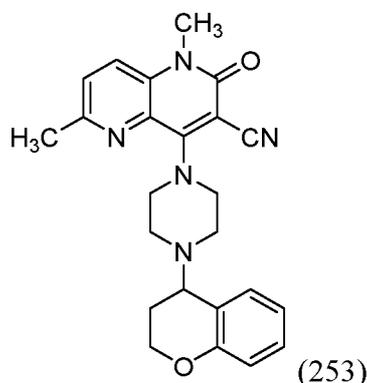
4-[4-(4-Метоксибутан-2-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (1,7 мг) выделяли с выходом 9,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 92,7%; измеренная масса: 370,2; время удерживания: 1,02 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,3%; измеренная масса: 370,21; время удерживания: 1,37 мин.

ПРИМЕР 253

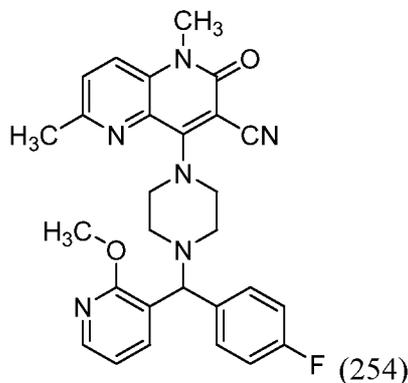
4-[4-(3,4-Дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (2,1 мг) выделяли с выходом 10,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 416,16; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 416,14; время удерживания: 2,04 мин.

ПРИМЕР 254

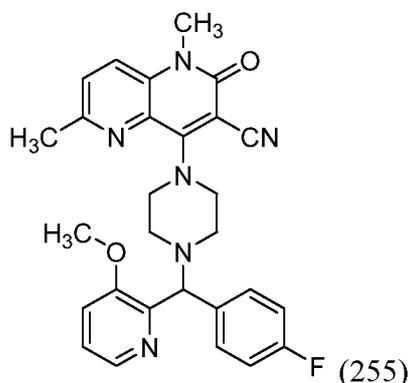
4-{4-[(4-Фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (0,8 мг) выделяли с выходом 3,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,5%; измеренная масса: 499,22; время удерживания: 1,44 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 499,19; время удерживания: 2,2 мин.

ПРИМЕР 255

4-{4-[(4-Фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

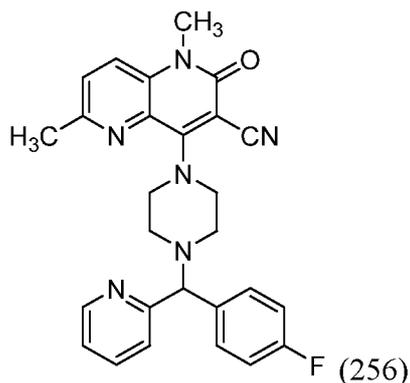


- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (9,5 мг) выделяли с выходом 19,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 499,2; время удерживания: 1,93 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 499,2; время удерживания: 1,37 мин.

ПРИМЕР 256

- 25 4-{4-[(4-Фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

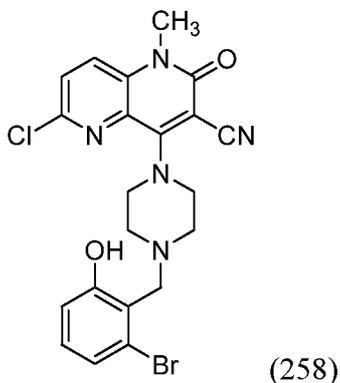
381



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 250. Соединение (17,2 мг) выделяли с выходом 36,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 469,18; время удерживания: 1,89 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 469,19; время удерживания: 1,33 мин.

ПРИМЕР 258

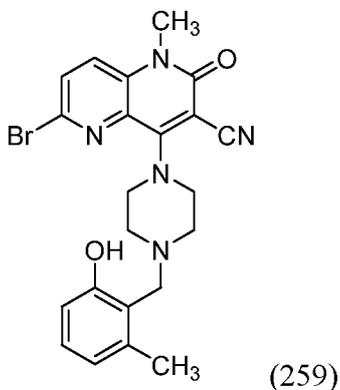
4-{4-[(2-Бром-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 257. Соединение (13 мг) выделяли с выходом 70%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,93; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,92; время удерживания: 1,81 мин.

ПРИМЕР 259

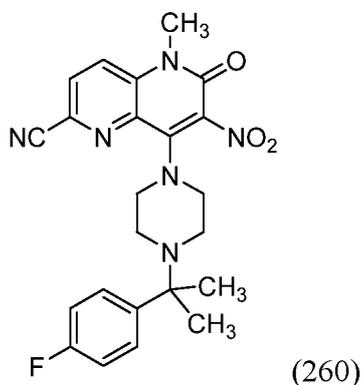
6-Бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (4,9 мг) выделяли с выходом 20,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 467,99; время удерживания: 1,18 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 467,99; время удерживания: 1,71 мин.

ПРИМЕР 260

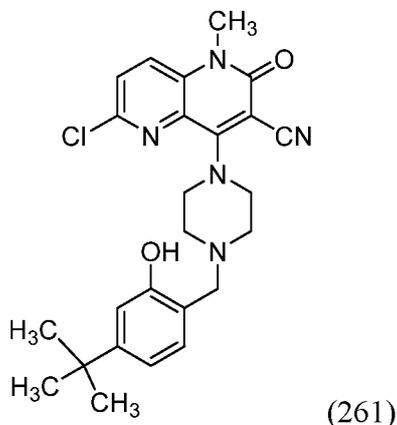
8-{4-[2-(4-Фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 18, с использованием Промежуточного соединения 81. Полученное соединение (18,3 мг) выделяли с выходом 71,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты
- 15 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 451,22; время удерживания: 2,23 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 451,21; время удерживания: 1,14 мин.

ПРИМЕР 261

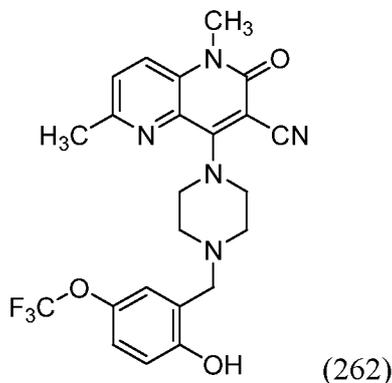
4-{4-[(4-*tert*-Бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,4 мг) выделяли с выходом 47,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 466,15; время удерживания: 1,51 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 466,17; время удерживания: 2,39 мин.

ПРИМЕР 262

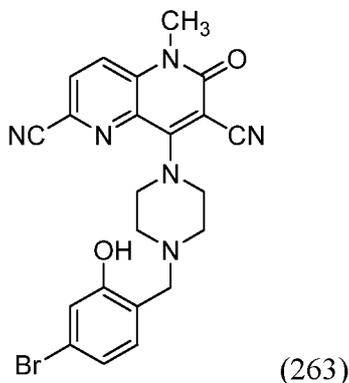
4-(4-{[2-Гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1,6-
диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,4 мг) выделяли с выходом 37,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 10 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 474,14; время удерживания: 2,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
- 15 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 474,14; время удерживания: 1,59 мин.
- 20

ПРИМЕР 263

8-{4-[(4-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,6 мг) выделяли с выходом 36,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия

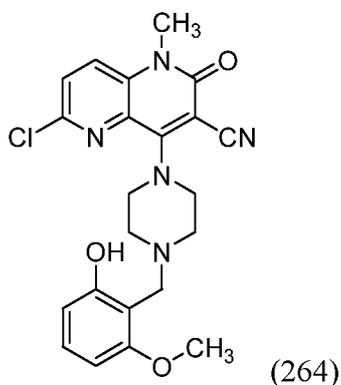
10 анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1

15 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,0%; измеренная масса: 478,91; время удерживания: 1,18 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

20 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 478,94; время удерживания: 1,89 мин.

ПРИМЕР 264

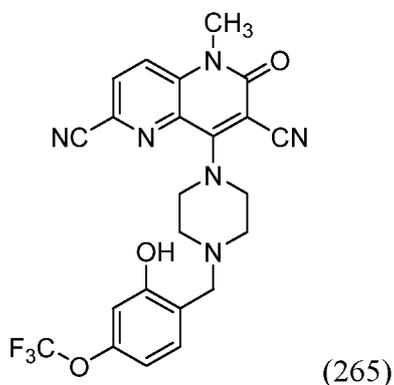
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 35,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
- 10 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса:
- 15 440,12; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75
- 20 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,12; время удерживания: 1,88 мин.

ПРИМЕР 265

8-(4-{[2-Гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5 мг) выделяли с выходом 18,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия

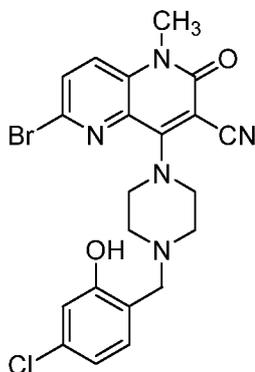
10 анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:

15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 485,01; время удерживания: 1,99 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной

20 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 485,01; время удерживания: 1,3 мин.

ПРИМЕР 266

6-Бром-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

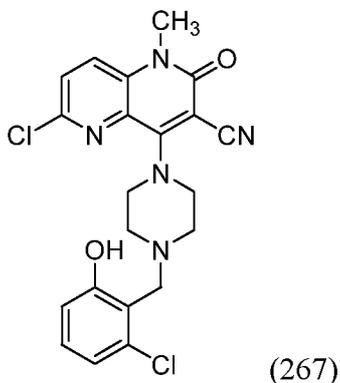


(266)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (7,9 мг) выделяли с выходом 37,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,93; время удерживания: 1,26 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 487,97; время удерживания: 2,15 мин.

ПРИМЕР 267

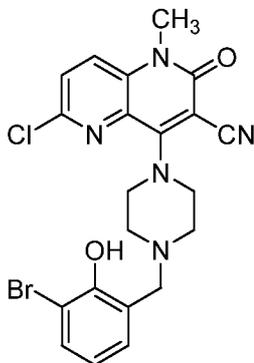
6-Хлор-4-{4-[(2-хлор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (11,7 мг) выделяли с выходом 69,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 443,96; время удерживания: 1,77 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 443,96; время удерживания: 1,18 мин.

ПРИМЕР 268

4-{4-[(3-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

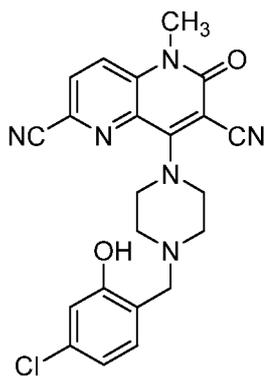


(268)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (13,8 мг) выделяли с выходом 74,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,2%;
- 15 измеренная масса: 488,04; время удерживания: 2,49 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 487,98; время удерживания: 1,5 мин.

ПРИМЕР 269

- 25 8-{4-[(4-Хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



(269)

Указанное в заголовке соединение получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения

5 Примера 216. Соединение (6,5 мг) выделяли с выходом 39,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

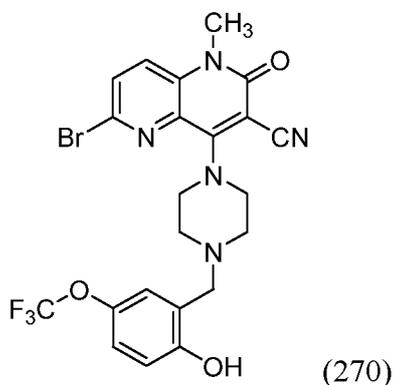
10 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 434,97; время удерживания: 1,86 мин. Условия анализа для 2-го

15 ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,9%;

20 измеренная масса: 434,96; время удерживания: 1,15 мин.

ПРИМЕР 270

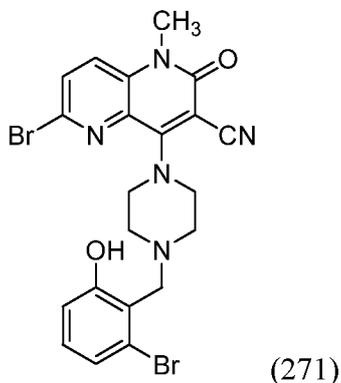
6-Бром-4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (4,8 мг) выделяли с выходом 20,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,6%; измеренная масса: 538,04; время удерживания: 2,63 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 538,03; время удерживания: 1,67 мин.

ПРИМЕР 271

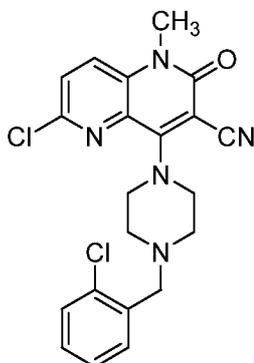
6-Бром-4-{4-[(2-бром-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (2,7 мг) выделяли с выходом 14,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 531,89; время удерживания: 1,21 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 531,93; время удерживания: 1,84 мин.

ПРИМЕР 272

6-Хлор-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-
1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

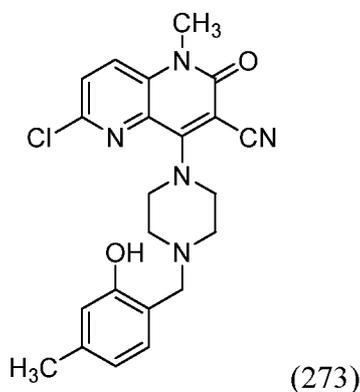


(272)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,7 мг) выделяли с выходом 47,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 2,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,05; время удерживания: 1,25 мин.

ПРИМЕР 273

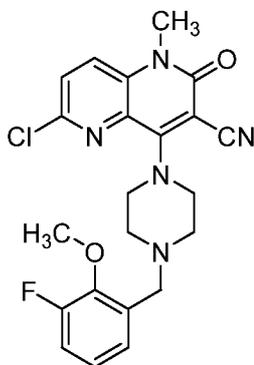
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,1 мг) выделяли с выходом 68,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424; время удерживания: 1,71 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 423,99; время удерживания: 1,16 мин.

ПРИМЕР 274

6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

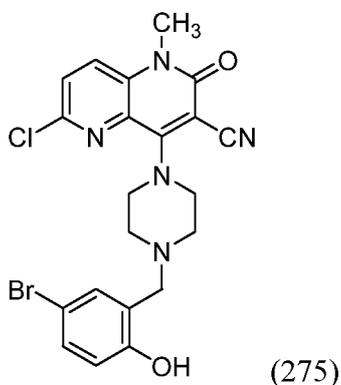


(274)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,7 мг) выделяли с выходом 41,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,12; время удерживания: 1,29 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,12; время удерживания: 2,04 мин.

ПРИМЕР 275

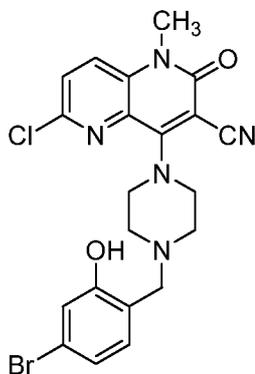
4-{4-[(5-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (14,7 мг) выделяли с выходом 79,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488,02; время удерживания: 1,52 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 487,99; время удерживания: 2,51 мин.

ПРИМЕР 276

4-{4-[(4-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

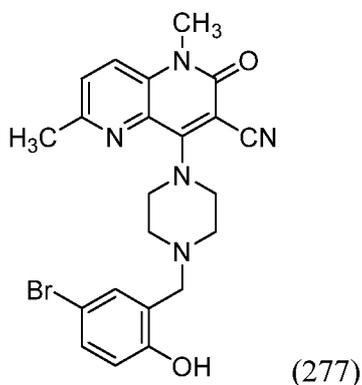


(276)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,3 мг) выделяли с выходом 46%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488; время удерживания: 1,28 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488,02; время удерживания: 2,17 мин.

ПРИМЕР 277

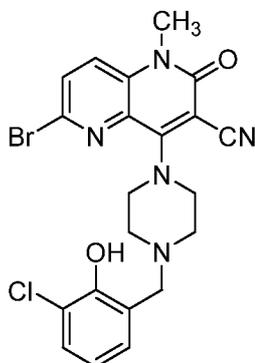
4-{4-[(5-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (14,4 мг) выделяли с выходом 78,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-
- 10 го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 468; время удерживания: 1,2 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
- 20 температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 468,02; время удерживания: 2,01 мин.

ПРИМЕР 278

6-Бром-4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

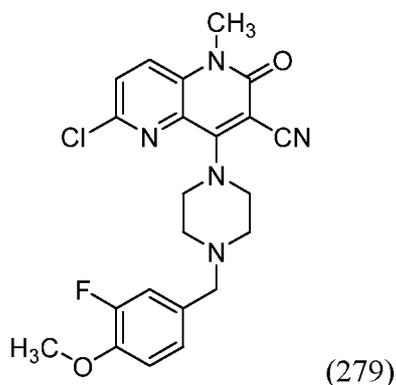


(278)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (5,6 мг) выделяли с выходом 26,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488,05; время удерживания: 2,48 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 488,01; время удерживания: 1,48 мин.

ПРИМЕР 279

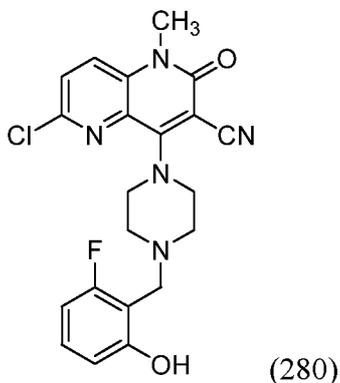
6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6 мг) выделяли с выходом 35,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,09; время удерживания: 1,91 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,13; время удерживания: 1,22 мин.

ПРИМЕР 280

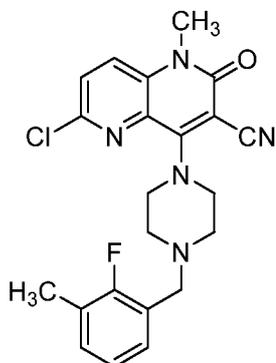
6-Хлор-4-{4-[(2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,2 мг) выделяли с выходом 38,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,01; время удерживания: 1,11 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,01; время удерживания: 1,86 мин.
20

ПРИМЕР 281

6-Хлор-4-{4-[(2-фтор-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

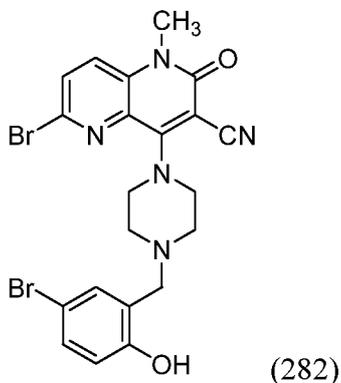


(281)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (10,8 мг) выделяли с выходом 47,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 425,97; время удерживания: 1,25 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 20 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 425,97; время удерживания: 2,02 мин.

ПРИМЕР 282

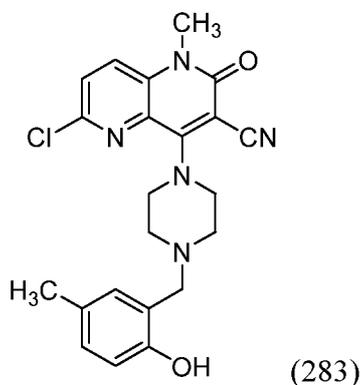
6-Бром-4-{4-[(5-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 32,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 531,96; время удерживания: 2,6 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 531,98; время удерживания: 1,55 мин.

ПРИМЕР 283

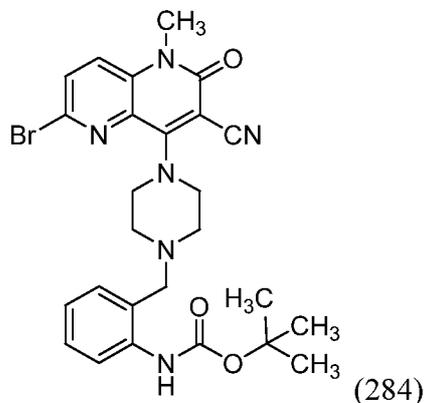
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,5 мг) выделяли с выходом 46,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,11; время удерживания: 2,03 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,11; время удерживания: 1,21 мин.

ПРИМЕР 284

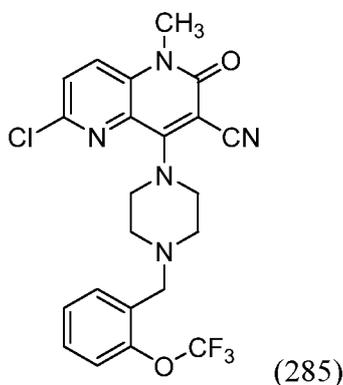
трет-Бутил *N*-(2-{[4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)карбамат



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (8,1 мг) выделяли с выходом 34%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,06; время удерживания: 2,48 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 553,07; время удерживания: 1,43 мин.

ПРИМЕР 285

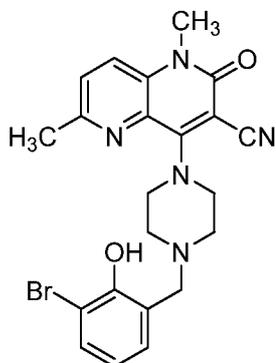
6-Хлор-1-метил-2-оксо-4-(4-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,8 мг) выделяли с выходом 38,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,13; время удерживания: 2,28 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,12; время удерживания: 1,4 мин.

ПРИМЕР 286

4-{4-[(3-Бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

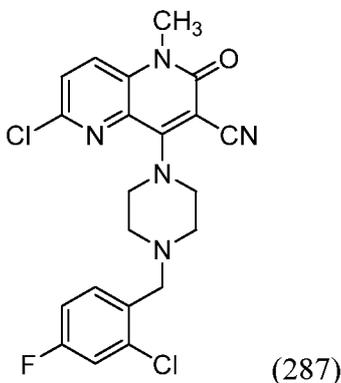


(286)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,3 мг) выделяли с выходом 23,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для
- 10 го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 468,01; время удерживания: 1,97 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
- 20 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 467,99; время удерживания: 1,16 мин.

ПРИМЕР 287

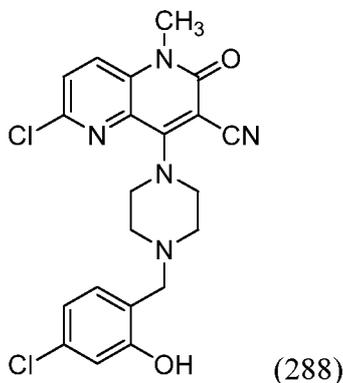
6-Хлор-4-{4-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,6 мг) выделяли с выходом 40,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 445,92; время удерживания: 1,26 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 445,91; время удерживания: 2,17 мин.

ПРИМЕР 288

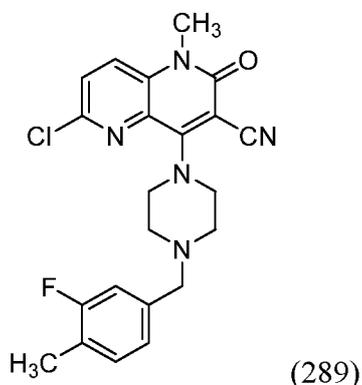
6-Хлор-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,6 мг) выделяли с выходом 77,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 443,96; время удерживания: 1,78 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 443,95; время удерживания: 1,18 мин.

ПРИМЕР 289

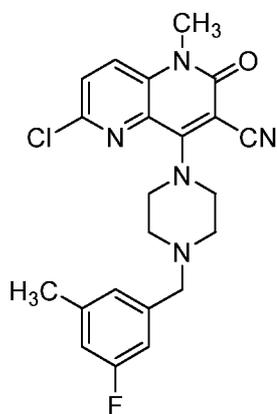
6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,3 мг) выделяли с выходом 23,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,9%; измеренная масса: 426,11; время удерживания: 2,15 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,2%; измеренная масса: 426,08; время удерживания: 1,32 мин.

ПРИМЕР 290

6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

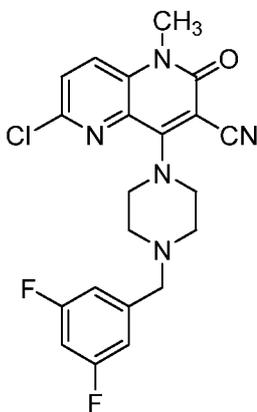


(290)

5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,5 мг) выделяли с выходом 37,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 426; время удерживания: 1,28 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 426; время удерживания: 2,09 мин.

ПРИМЕР 291

6-Хлор-4-{4-[(3,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

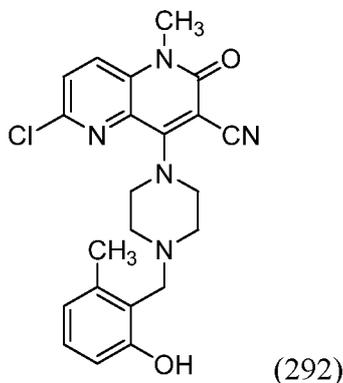


(291)

5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,3 мг) выделяли с выходом 44,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,11; время удерживания: 1,26 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,07; время удерживания: 2,11 мин.

ПРИМЕР 292

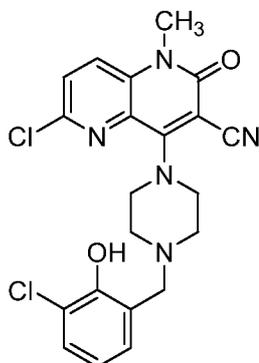
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (11,2 мг) выделяли с выходом 45,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 424,02; время удерживания: 1,16 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,7%; измеренная масса: 424,01; время удерживания: 1,69 мин.

ПРИМЕР 293

6-Хлор-4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

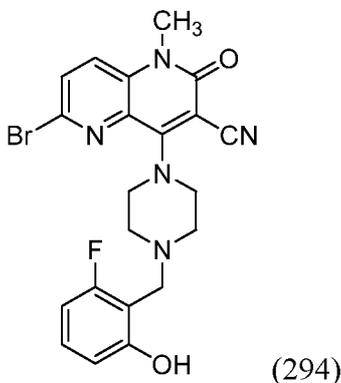


(293)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (12,9 мг) выделяли с выходом 76,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 444,09; время удерживания: 1,42 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,08; время удерживания: 2,46 мин.

ПРИМЕР 294

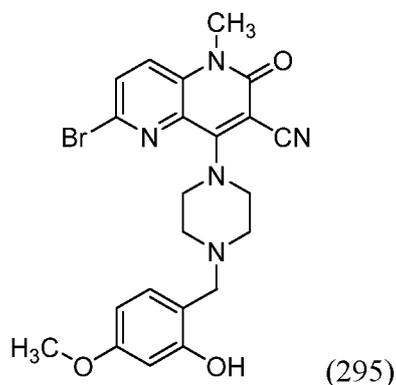
6-Бром-4-{4-[(2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (10,5 мг) выделяли с выходом 63,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 471,93; время удерживания: 1,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 471,92; время удерживания: 1,9 мин.

ПРИМЕР 295

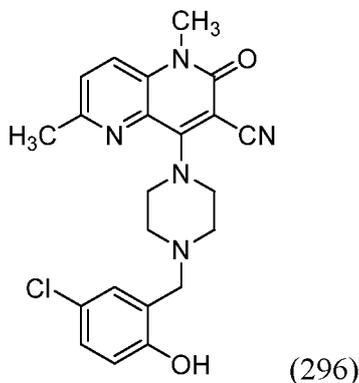
6-Бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (12,5 мг) выделяли с выходом 60%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,3%; измеренная масса: 483,97; время удерживания: 1,81 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 483,96; время удерживания: 1,14 мин.

ПРИМЕР 296

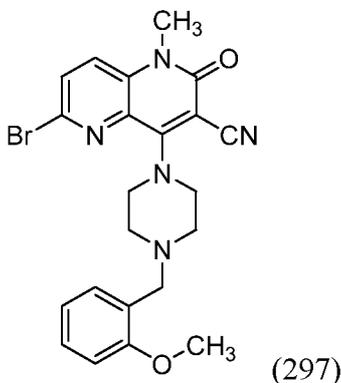
4-{4-[(5-Хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (10,5 мг) выделяли с выходом 46,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-
- 10 го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,09; время удерживания: 2,4 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
- 20 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,11; время удерживания: 1,43 мин.

ПРИМЕР 297

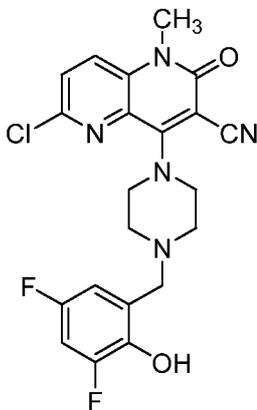
6-Бром-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (5,2 мг) выделяли с выходом 31,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,8%; измеренная масса: 468; время удерживания: 1,22 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,2%; измеренная масса: 468; время удерживания: 1,8 мин.

ПРИМЕР 298

6-Хлор-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

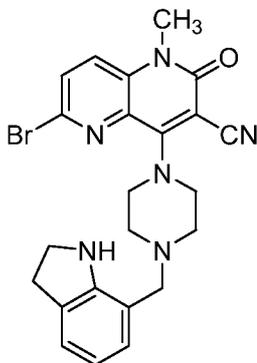


(298)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (11,6 мг) выделяли с выходом 68,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,6%;
- 15 измеренная масса: 446,07; время удерживания: 2,32 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 446,1; время удерживания: 1,4 мин.

ПРИМЕР 299

6-Бром-4-{4-[(2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

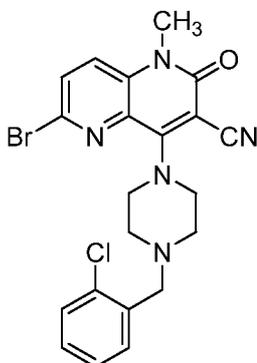


(299)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (5,4 мг) выделяли с выходом 26,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,98; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,99; время удерживания: 1,94 мин.

ПРИМЕР 300

6-Бром-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

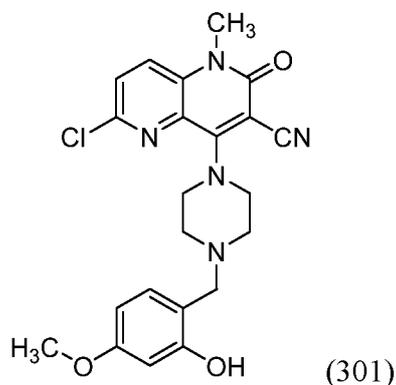


(300)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (7,3 мг) выделяли с выходом 44,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 472; время удерживания: 2,23 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 471,99; время удерживания: 1,3 мин.

ПРИМЕР 301

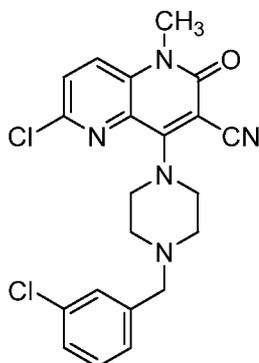
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,9 мг) выделяли с выходом 56%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,01; время удерживания: 1,58 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 439,98; время удерживания: 1,13 мин.

ПРИМЕР 302

6-Хлор-4-{4-[(3-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

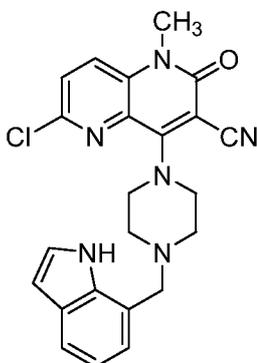


(302)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (14,3 мг) выделяли с выходом 69,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 428,05; время удерживания: 1,3 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 2,17 мин.

ПРИМЕР 303

6-Хлор-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

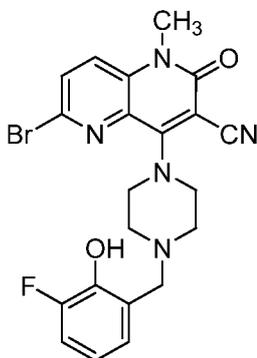


(303)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,3 мг) выделяли с выходом 38,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 433,02; время удерживания: 2,03 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 432,99; время удерживания: 1,25 мин.

ПРИМЕР 304

6-Бром-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

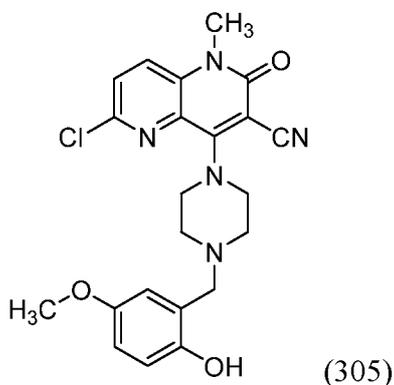


(304)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (6,6 мг) выделяли с выходом 32,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,2%; измеренная масса: 472,04; время удерживания: 2,33 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 472,06; время удерживания: 1,37 мин.

ПРИМЕР 305

6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-5-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

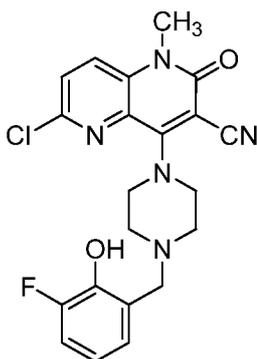


5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,7 мг) выделяли с выходом 52%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,13; время удерживания: 1,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,12; время удерживания: 1,8 мин.

ПРИМЕР 306

25 6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

430

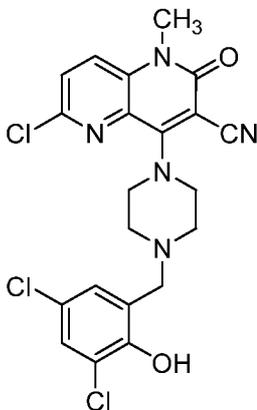


(306)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (11,6 мг) выделяли с выходом 71,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,09; время удерживания: 1,32 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,1; время удерживания: 2,28 мин.

ПРИМЕР 307

6-Хлор-4-{4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

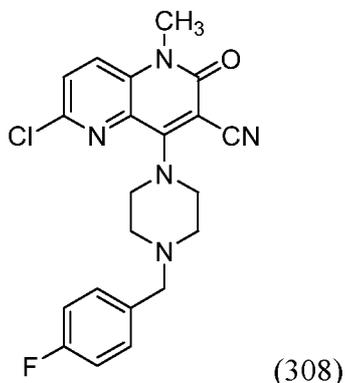


(307)

5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,9 мг) выделяли с выходом 43,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,02; время удерживания: 1,65 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,03; время удерживания: 2,66 мин.

ПРИМЕР 308

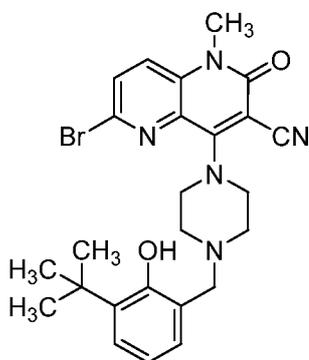
6-Хлор-4-{4-[(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-
1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (12,2 мг) выделяли с выходом 61,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм;
- 10 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 15 измеренная масса: 412,1; время удерживания: 1,97 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 20 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 91,9%; измеренная масса: 412,07; время удерживания: 1,21 мин.

ПРИМЕР 309

6-Бром-4-{4-[(3-*tert*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

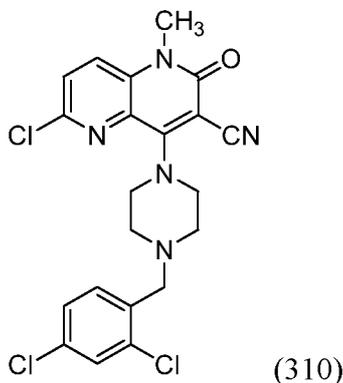


(309)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (3,6 мг) выделяли с выходом 16,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,09; время удерживания: 3,04 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 510,12; время удерживания: 1,96 мин.

ПРИМЕР 310

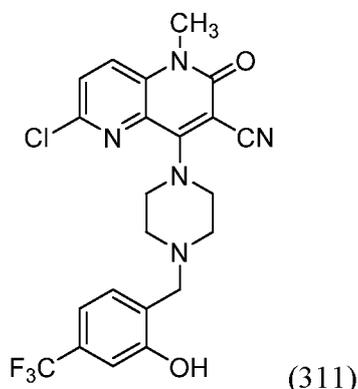
6-Хлор-4-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (3,1 мг) выделяли с выходом 12,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: % В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,03; время удерживания: 2,46 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 462,07; время удерживания: 1,43 мин.

ПРИМЕР 311

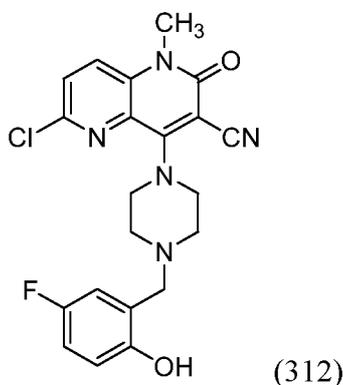
6-Хлор-4-(4-{[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,8 мг) выделяли с выходом 26,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 10 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,07; время 15 удерживания: 2,18 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 20 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,11; время удерживания: 1,34 мин.

ПРИМЕР 312

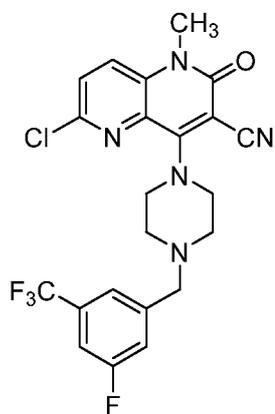
6-Хлор-4-{4-[(5-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,6 мг) выделяли с выходом 52,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,12; время удерживания: 1,92 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,1; время удерживания: 1,14 мин.

ПРИМЕР 313

6-Хлор-4-(4-{[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

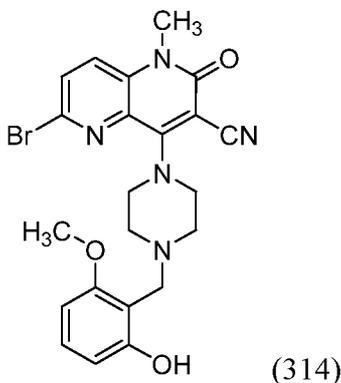


(313)

5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 40,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 480,09; время удерживания: 1,44 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 480,09; время удерживания: 2,3 мин.

ПРИМЕР 314

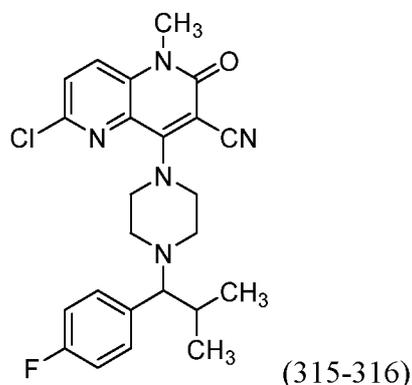
6-Бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 43,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 483,98; время удерживания: 1,17 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 483,98; время удерживания: 1,79 мин.

ПРИМЕРЫ 315 и 316

6-Хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-метилпропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



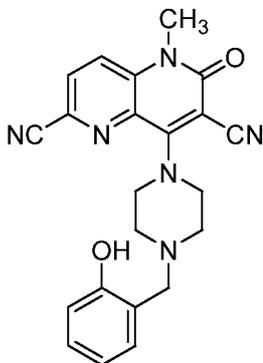
- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 193. Данное рацемическое соединение (17,5 мг) выделяли с выходом 55,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
- 10 измеренная масса: 454,17; время удерживания: 2,46 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
- 15 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 454,14; время удерживания: 1,39 мин. Рацемическую смесь разделяли с получением соединения Примера 315 (изомер 1) и соединения
- 20 Примера 316 (изомер 2).
- 25 Соединение Примера 315 (4,3 мг) выделяли с выходом 27,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
5 измеренная масса: 454,42; время удерживания: 2,61 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
10 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 454,15; время удерживания: 1,34 мин.

Соединение Примера 316 (4,2 мг) выделяли с выходом 26,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
15 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
20 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 454,1; время удерживания: 2,62 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
25 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 454,26; время удерживания: 1,35 мин.

ПРИМЕР 317

8-{4-[(2-Гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

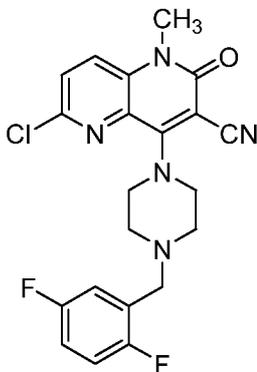


(317)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6 мг) выделяли с выходом 39,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия
- 10 анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1
- 15 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 400,98; время удерживания: 1,02 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом
- 20 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 400,99; время удерживания: 1,62 мин.

ПРИМЕР 318

6-Хлор-4-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

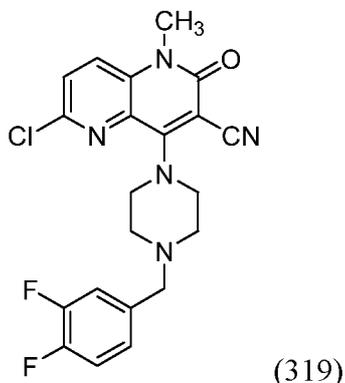


(318)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (13,2 мг) выделяли с выходом 64%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,05; время удерживания: 2 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,08; время удерживания: 1,2 мин.

ПРИМЕР 319

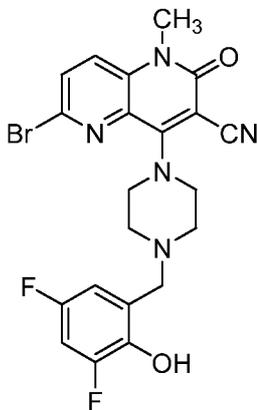
6-Хлор-4-{4-[(3,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (3,9 мг) выделяли с выходом 32,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,07; время удерживания: 1,25 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,09; время удерживания: 2,07 мин.

ПРИМЕР 320

6-Бром-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

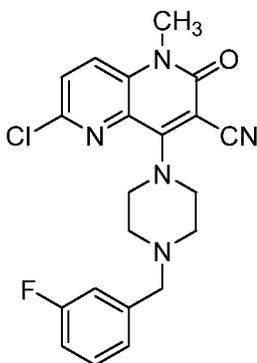


(320)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (9,8 мг) выделяли с выходом 46,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 490,02; время удерживания: 2,39 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 489,98; время удерживания: 1,42 мин.

ПРИМЕР 321

6-Хлор-4-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-
1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

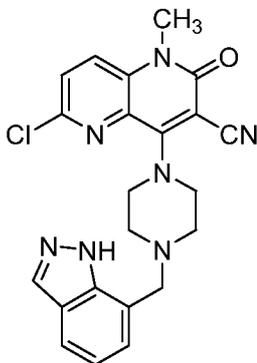


(321)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,5 мг) выделяли с выходом 39%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 412,07; время удерживания: 1,2 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 412,13; время удерживания: 2,02 мин.

ПРИМЕР 322

6-Хлор-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

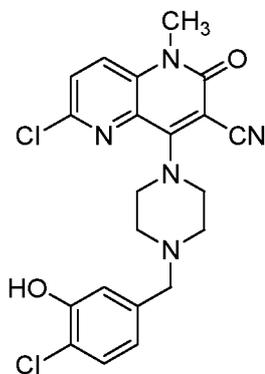


(322)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (3 мг) выделяли с выходом 24,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 434,11; время удерживания: 1,8 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 434,07; время удерживания: 1,11 мин.

ПРИМЕР 323

6-Хлор-4-{4-[(4-хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

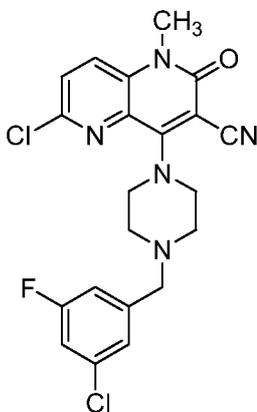


(323)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5 мг) выделяли с выходом 40,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,08; время удерживания: 1,77 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,06; время удерживания: 1,19 мин.

ПРИМЕР 324

6-Хлор-4-{4-[(3-хлор-5-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

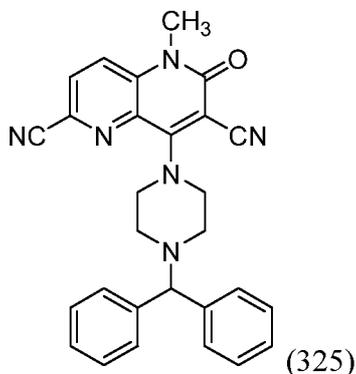


(324)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,3 мг) выделяли с выходом 25,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 446,05; время удерживания: 2,27 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 446,04; время удерживания: 1,34 мин.

ПРИМЕР 325

8-[4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



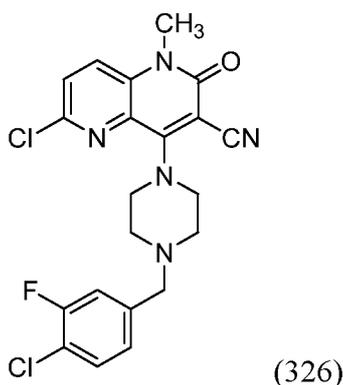
5 В пробирку для микроволновой печи вносили цинк (0,696 мг, 10,64 мкмоль), димер бром(три-*tert*-бутилфосфин)палладия (I) (8,27 мг, 10,64 мкмоль), дицианоцинк (1,999 мг, 0,017 ммоль) и 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (10 мг, 0,021 ммоль). Пробирку герметично закрывали, помещали под вакуумом и заполняли азотом. Добавляли ДМФА (0,5 мл), и данную реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 50°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь разбавляли путем добавления CH₃CN, фильтровали, и фильтрат очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Соединение (4 мг) выделяли с выходом 41,4%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

5

ПРИМЕР 326

6-Хлор-4-{4-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

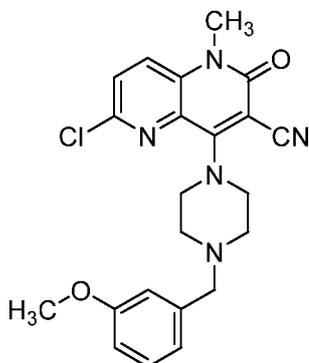


(326)

10 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,6 мг) выделяли с выходом 33%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 446,09; время удерживания: 1,36 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 446,08; время удерживания: 2,22 мин.

ПРИМЕР 327

6-Хлор-4-{4-[(3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

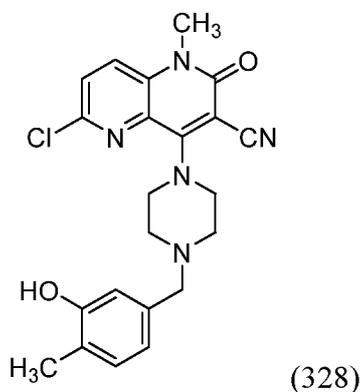


(327)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,3 мг) выделяли с выходом 31,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,1; время удерживания: 1,91 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,09; время удерживания: 1,24 мин.

ПРИМЕР 328

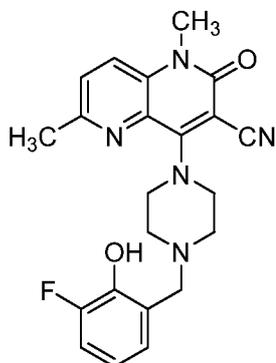
6-Хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,3 мг) выделяли с выходом 53,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,1; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,08; время удерживания: 1,72 мин.
20

ПРИМЕР 329

4-{4-[(3-Фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

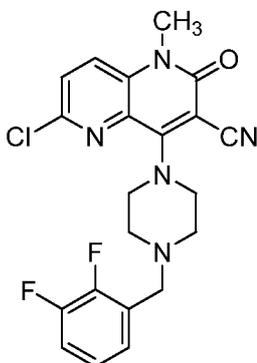


(329)

- 5 Указанное в заголовке соединение получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,6 мг) выделяли с выходом 44,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для
- 10 го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,16; время удерживания: 1,27 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;
- 20 температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,16; время удерживания: 2,11 мин.

ПРИМЕР 330

6-Хлор-4-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

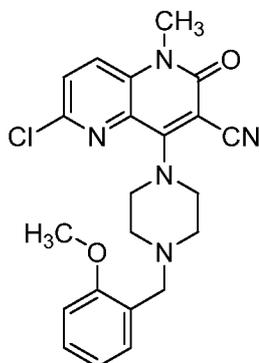


(330)

- 5 Соединение Примера 330 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,1 мг) выделяли с выходом 26,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 429,94; время удерживания: 1,94 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 429,94; время удерживания: 1,19 мин.

ПРИМЕР 331

6-Хлор-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

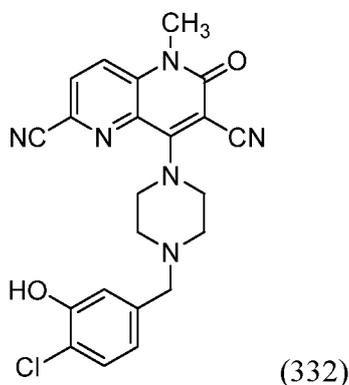


(331)

- 5 Соединение Примера 331 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (2,9 мг) выделяли с выходом 18%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,03; время удерживания: 1,2 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,02; время удерживания: 1,76 мин.

ПРИМЕР 332

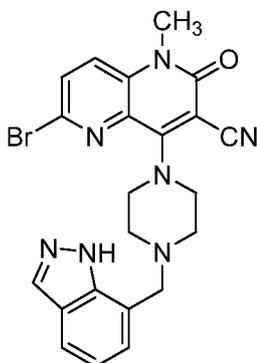
8-{4-[(4-Хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 332 получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (14 мг) выделяли с выходом 84,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты
- 15 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 434,94; время удерживания: 1,54 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 434,96; время удерживания: 1,1 мин.

ПРИМЕР 333

6-Бром-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

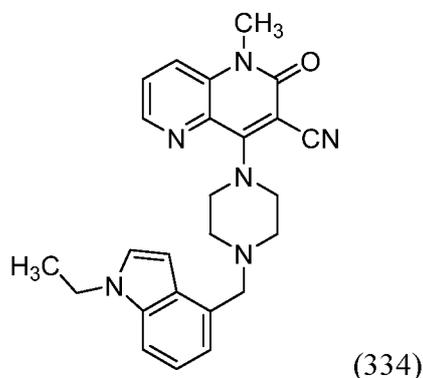


(333)

- 5 Соединение Примера 333 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (3,5 мг) выделяли с выходом 20,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,5%; измеренная масса: 478,04; время удерживания: 1,14 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 478,08; время удерживания: 1,84 мин.

ПРИМЕР 334

4-{4-[(1-Этил-1*H*-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



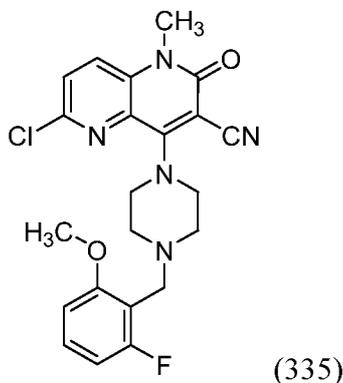
5 Соединение Примера 334 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 66. Соединение (21,3 мг) выделяли с выходом 73,4%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50

10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:

15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 335

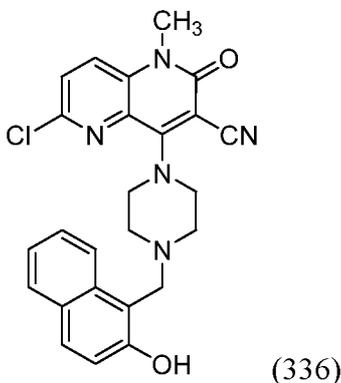
6-Хлор-4-{4-[(2-фтор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 335 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,7 мг) выделяли с выходом 37,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,13; время удерживания: 1,89 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 442,1; время удерживания: 1,25 мин.

ПРИМЕР 336

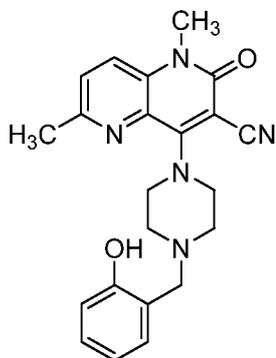
6-Хлор-4-{4-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 336 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (10,4 мг) выделяли с выходом 19,2%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50
- 10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
- 15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 337

4-{4-[(2-Гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

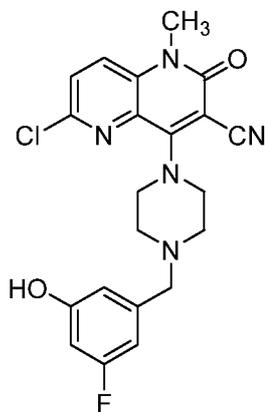


(337)

- 5 Соединение Примера 337 получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 28,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты
- 15 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 390,16; время удерживания: 2,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 390,15; время удерживания: 1,27 мин.

ПРИМЕР 338

6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

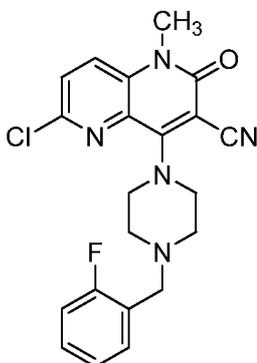


(338)

- 5 Соединение Примера 338 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,9 мг) выделяли с выходом 40,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 1,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 1,68 мин.

ПРИМЕР 339

6-Хлор-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

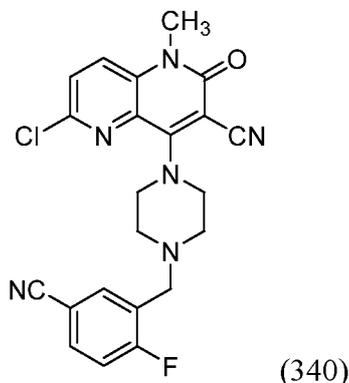


(339)

- 5 Соединение Примера 339 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 51,2%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50
- 10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
- 15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 340

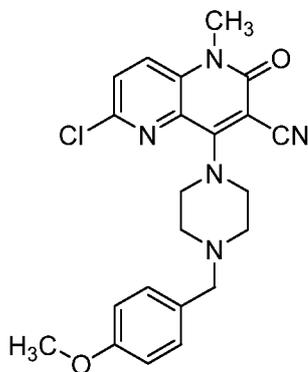
6-Хлор-4-{4-[(5-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 340 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 32%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,2%; измеренная масса: 437,09; время удерживания: 1,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,2%; измеренная масса: 437,07; время удерживания: 1,83 мин.

ПРИМЕР 341

6-Хлор-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

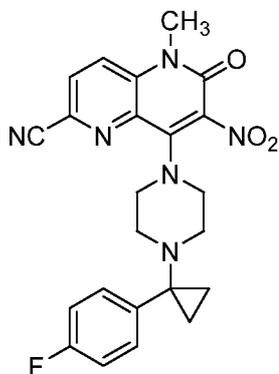


(341)

- 5 Соединение Примера 341 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,2 мг) выделяли с выходом 30,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,1; время удерживания: 1,86 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,11; время удерживания: 1,22 мин.

ПРИМЕР 342

8-{4-[1-(4-Фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

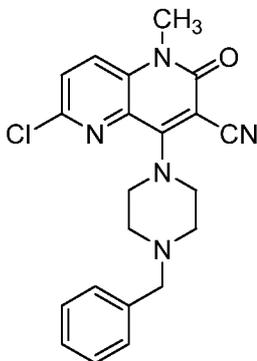


(342)

- 5 Соединение Примера 342 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 221. Соединение (14,8 мг) выделяли с выходом 57,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 449,23; время удерживания: 1,27 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 449,1; время удерживания: 2,14 мин.
 20

ПРИМЕР 343

4-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

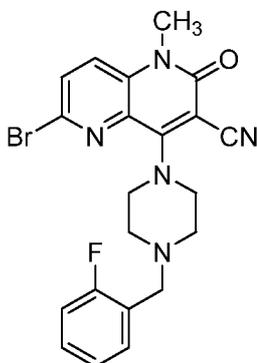


(343)

- 5 Соединение Примера 343 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,9 мг) выделяли с выходом 46,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 394,1; время удерживания: 1,19 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 394,1; время удерживания: 1,95 мин.

ПРИМЕР 344

6-Бром-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

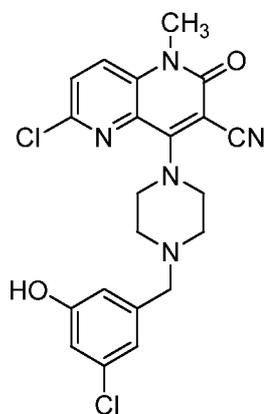


(344)

- 5 Соединение Примера 344 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (8,6 мг) выделяли с выходом 53,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 455,96; время удерживания: 1,91 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 455,96; время удерживания: 1,17 мин.

ПРИМЕР 345

6-Хлор-4-{4-[(3-хлор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

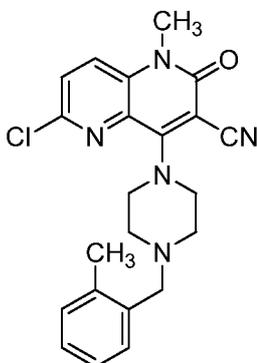


(345)

- 5 Соединение Примера 345 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,4 мг) выделяли с выходом 35,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 10 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 444,09; время удерживания: 1,82 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 444,1; время удерживания: 1,22 мин.

ПРИМЕР 346

6-Хлор-1-метил-4-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

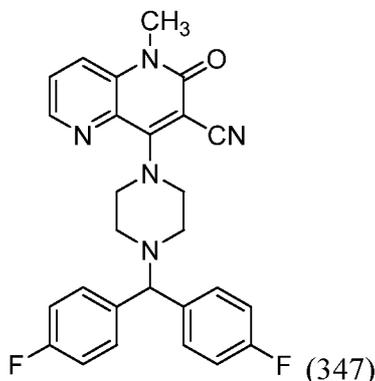


(346)

- 5 Соединение Примера 346 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 64,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,11; время удерживания: 1,26 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,12; время удерживания: 2,22 мин.

ПРИМЕР 347

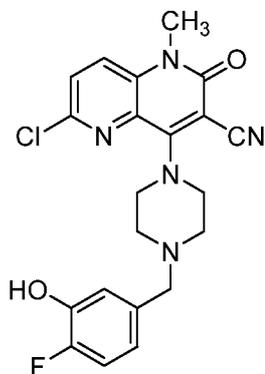
4-{4-[Бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 347 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 66. Соединение (23,1 мг) выделяли с выходом 72%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50
- 10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
- 15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 348

6-Хлор-4-{4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

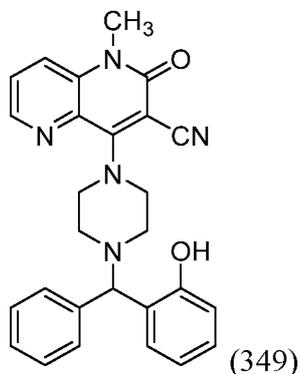


(348)

- 5 Соединение Примера 348 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,7 мг) выделяли с выходом 41,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,08; время удерживания: 1,09 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,1; время удерживания: 1,62 мин.
20

ПРИМЕР 349

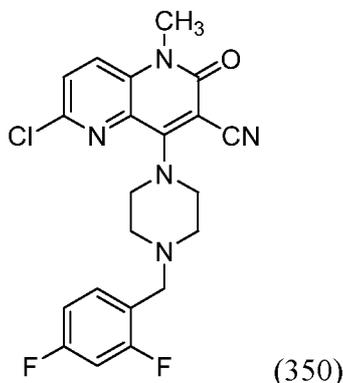
4-{4-[(2-Гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 349 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 66. Соединение (22,2 мг) выделяли с выходом 72,3%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50
- 10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
- 15 Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 350

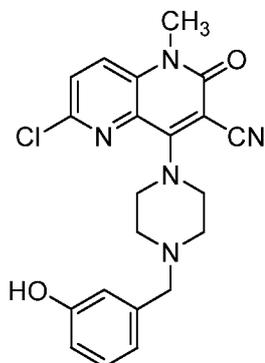
6-Хлор-4-{4-[(2,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 350 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 34,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,07; время удерживания: 2 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 430,06; время удерживания: 1,23 мин.

ПРИМЕР 351

6-Хлор-4-{4-[(3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

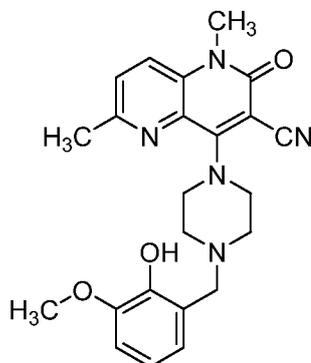


(351)

- 5 Соединение Примера 351 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,5 мг) выделяли с выходом 39,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 410,11; время удерживания: 1,56 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 410,06; время удерживания: 1,06 мин.

ПРИМЕР 352

4-{4-[(2-Гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

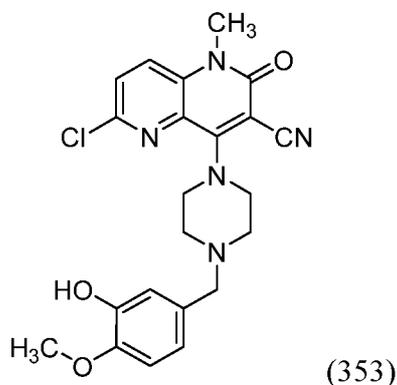


(352)

- 5 Соединение Примера 352 получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,6 мг) выделяли с выходом 29,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- 15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,14; время удерживания: 1,41 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,15; время удерживания: 2,04 мин.

ПРИМЕР 353

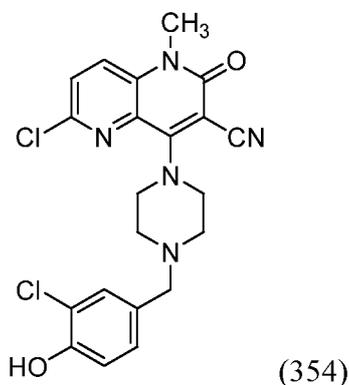
6-Хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 353 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,8 мг) выделяли с выходом 40,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,8%; измеренная масса: 440,08; время удерживания: 1,55 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,9%; измеренная масса: 440,12; время удерживания: 1,08 мин.

ПРИМЕР 354

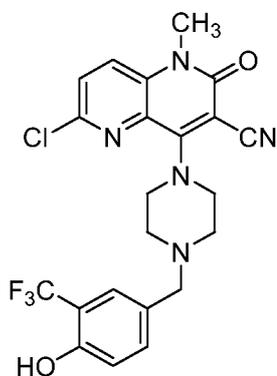
6-Хлор-4-{4-[(3-хлор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 354 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (6,5 мг) выделяли с выходом 36,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,09; время удерживания: 1,66 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,09; время удерживания: 1,14 мин.

ПРИМЕР 355

6-Хлор-4-(4-{[4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

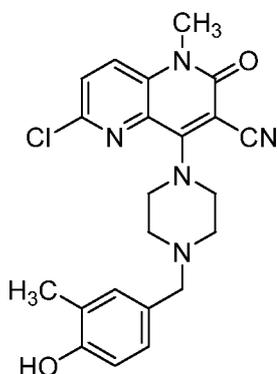


(355)

- 5 Соединение Примера 355 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,4 мг) выделяли с выходом 21,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 478,11; время удерживания: 1,27 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 478,13; время удерживания: 1,79 мин.

ПРИМЕР 356

6-Хлор-4-{4-[(4-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

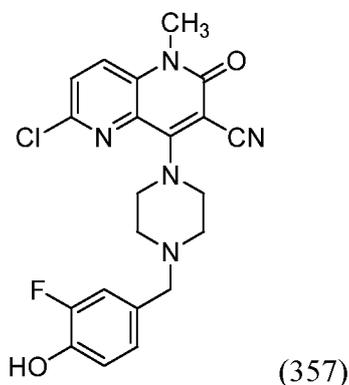


(356)

5 Соединение Примера 356 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,7 мг) выделяли с выходом 38,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 10 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 423,99; время удерживания: 1,49 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424; время удерживания: 1,09 мин.

ПРИМЕР 357

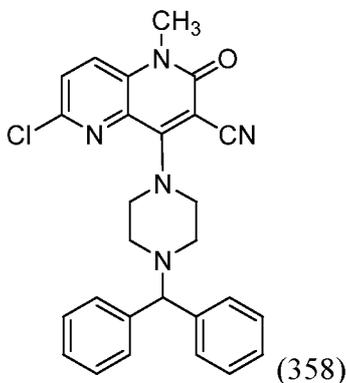
6-Хлор-4-{4-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Соединение Примера 357 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,9 мг) выделяли с выходом 49,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 1,06 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 428,07; время удерживания: 1,56 мин.
20

ПРИМЕР 358

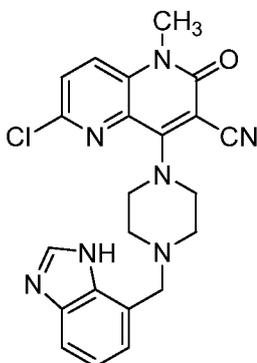
6-Хлор-4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 358 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 191. Соединение (4,2 мг) выделяли с выходом 15,1%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50
- 10 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка:
- 15 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

ПРИМЕР 359

4-{4-[(1*H*-1,3-Бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

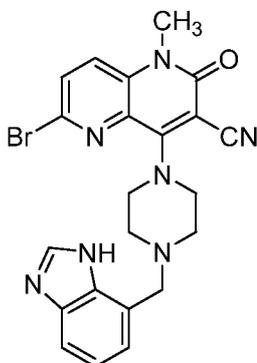


(359)

- 5 Соединение Примера 359 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,5 мг) выделяли с выходом 27,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,2%; измеренная масса: 434,09; время удерживания: 0,94 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 434,1; время удерживания: 1,47 мин.

ПРИМЕР 360

4-{4-[(1*H*-1,3-Бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

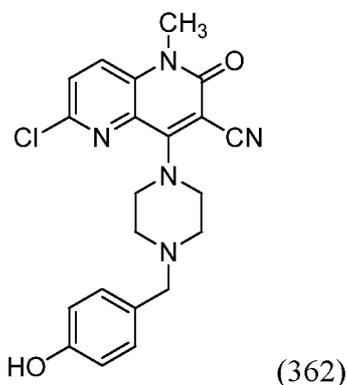


(360)

- 5 Соединение Примера 360 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (3,6 мг) выделяли с выходом 21,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,01; время удерживания: 1,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 478,04; время удерживания: 0,95 мин.

ПРИМЕР 362

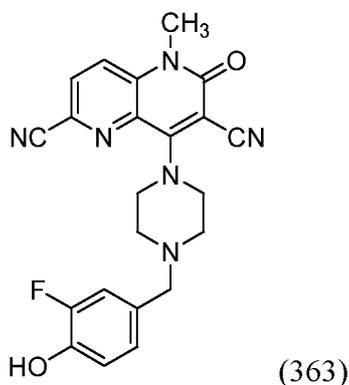
6-Хлор-4-{4-[(4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 362 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,7 мг) выделяли с выходом 36,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 410,12; время удерживания: 1,46 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 410,12; время удерживания: 1,03 мин.

ПРИМЕР 363

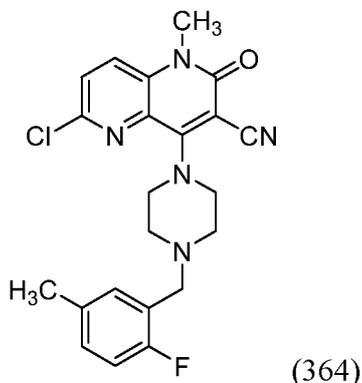
8- $\{4-[(3\text{-Фтор-4-гидроксифенил)метил}]пиперазин-1\text{-ил}\}$ -5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 363 получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, 2 ТФУ в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (7,4 мг) выделяли с выходом 30,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- 15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 419,01; время удерживания: 0,95 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 419,01; время удерживания: 1,32 мин.

ПРИМЕР 364

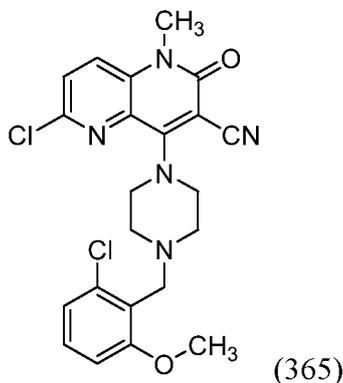
6-Хлор-4-{4-[(2-фтор-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 364 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,1 мг) выделяли с выходом 40,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 426,14; время удерживания: 1,29 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 426,11; время удерживания: 2,1 мин.
20

ПРИМЕР 365

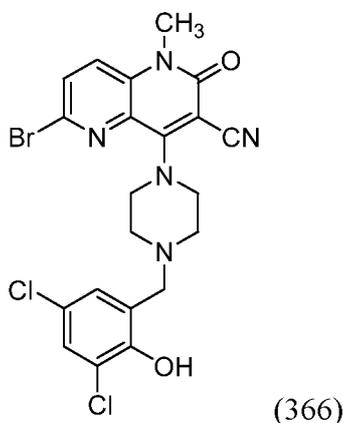
6-Хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 365 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (10,1 мг) выделяли с выходом 41,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,2%; измеренная масса: 458,09; время удерживания: 2,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,2%; измеренная масса: 458,06; время удерживания: 1,34 мин.

ПРИМЕР 366

6-Бром-4-{4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



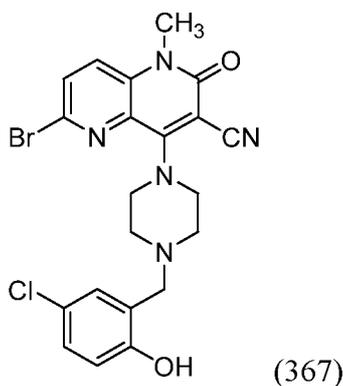
5 Соединение Примера 366 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (8,3 мг) выделяли с выходом 36,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,3%; измеренная масса: 521,97; время удерживания: 2,76 мин.

10

15

ПРИМЕР 367

6-Бром-4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 367 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (11,1 мг) выделяли с выходом 52,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:

5 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты

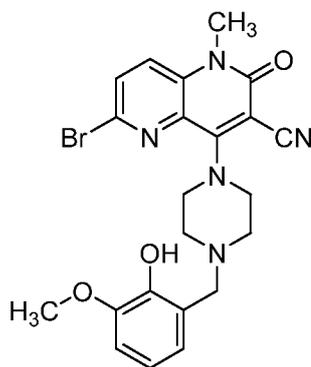
10 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488; время удерживания: 2,56 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

15 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488; время удерживания: 1,5 мин.

20

ПРИМЕР 368

6-Бром-4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 368 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (14 мг) выделяли с выходом 67,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95)

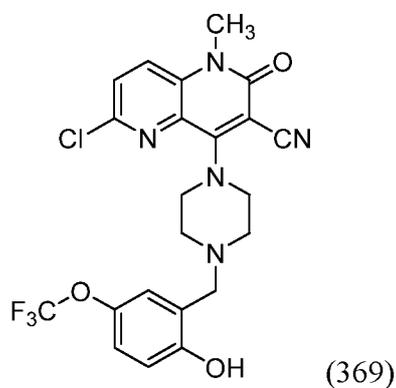
25

ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,6%; измеренная масса: 484,05; время удерживания: 1,41 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,2%; измеренная масса: 484,09; время удерживания: 2,18 мин.

15

ПРИМЕР 369

6-Хлор-4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



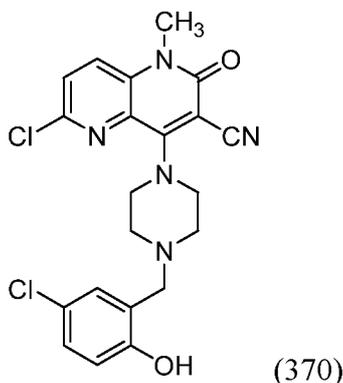
Соединение Примера 369 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (12,5 мг) выделяли с выходом 66,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса:

494,05; время удерживания: 1,64 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,0%; измеренная масса: 494,08; время удерживания: 2,6 мин.

10

ПРИМЕР 370

6-Хлор-4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



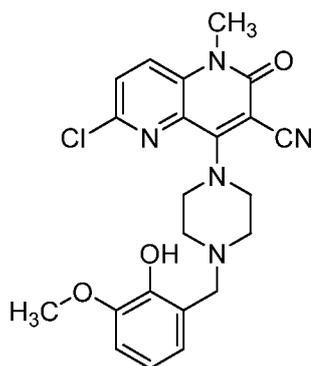
Соединение Примера 370 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (11,7 мг) выделяли с выходом 69,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,1; время удерживания: 2,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75

мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 444,07; время удерживания: 1,48 мин.

5

ПРИМЕР 371

6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

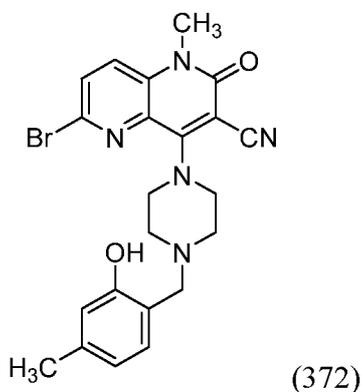


(371)

Соединение Примера 371 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,4 мг) выделяли с выходом 56,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,11; время удерживания: 1,37 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 440,11; время удерживания: 2,13 мин.

ПРИМЕР 372

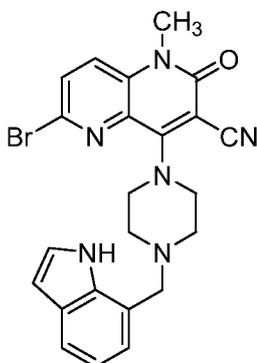
6-Бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 372 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (10,1 мг) выделяли с выходом 50,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 468,07; время удерживания: 1,22 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 468,05; время удерживания: 2,07 мин.

ПРИМЕР 373

6-Бром-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

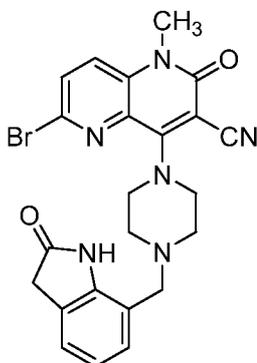


(373)

- 5 Соединение Примера 373 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (11,3 мг) выделяли с выходом 55,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 477,08; время удерживания: 2,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 477,08; время удерживания: 1,31 мин.

ПРИМЕР 374

6-Бром-1-метил-2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

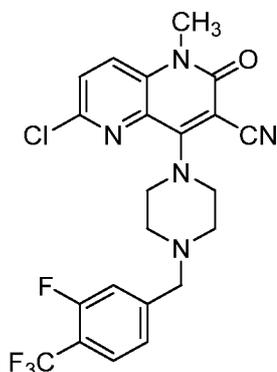


(374)

- 5 Соединение Примера 374 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (5,8 мг) выделяли с выходом 27,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 15 493,37; время удерживания: 0,91 мин.

ПРИМЕР 375

6-Хлор-4-(4-{[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(375)

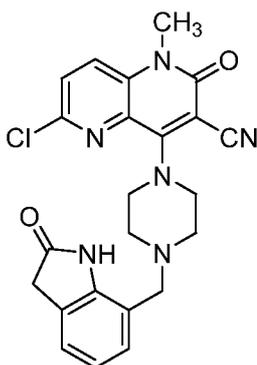
20

Соединение Примера 375 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (8,1 мг)

выделяли с выходом 44,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 480,1; время удерживания: 1,47 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 480,1; время удерживания: 2,27 мин.

ПРИМЕР 376

6-Хлор-1-метил-2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



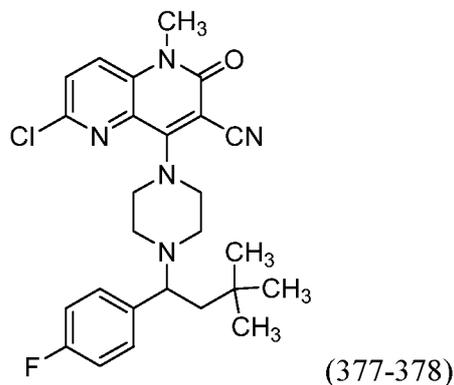
(376)

Соединение Примера 376 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4 мг) выделяли с выходом 31,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:

от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 448,98; время удерживания: 1,44 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 449; время удерживания: 1,07 мин.

ПРИМЕРЫ 377 и 378

6-Хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-3,3-диметилбутил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединения Примеров 377-378 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 68. Данное рацемическое соединение (25 мг) выделяли с выходом 60,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 482,32; время удерживания: 2,52 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7

мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: 5 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,4%; измеренная масса: 482,06; время удерживания: 1,69 мин.

Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 377 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 378 (второй элюируемый изомер).

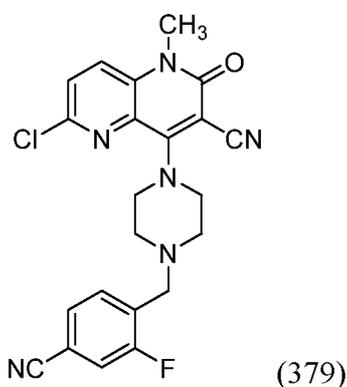
10 Пример 377: Соединение (9,4 мг) выделяли с выходом 22,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 15 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 482,31; время удерживания: 2,51 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 20 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; 25 измеренная масса: 482,36; время удерживания: 1,56 мин.

Пример 378: Соединение (9,5 мг) выделяли с выходом 22,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 30 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 482,32; время удерживания: 2,51 мин. Условия анализа для 2-го

ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,3%; измеренная масса: 482,31; время удерживания: 1,56 мин.

ПРИМЕР 379

10 6-Хлор-4-{4-[(4-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

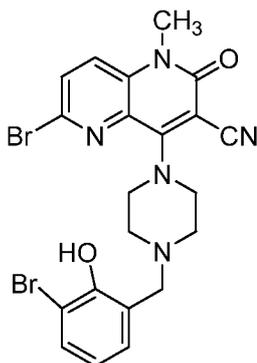


Соединение Примера 379 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (1,8 мг) выделяли с выходом 7,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 436,92; время удерживания: 1,13 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты

анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,7%; измеренная масса: 436,93; время удерживания: 1,8 мин.

ПРИМЕР 380

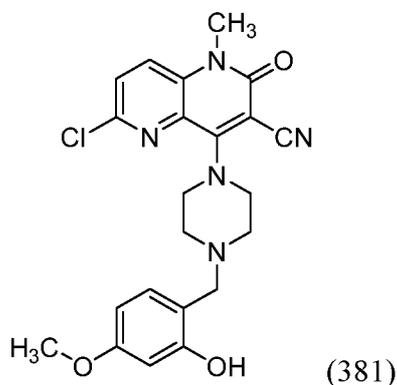
- 5 6-Бром-4-{4-[(3-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- Соединение Примера 380 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (2,3 мг) выделяли с выходом 10%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 531,93; время удерживания: 1,52 мин.

ПРИМЕР 381

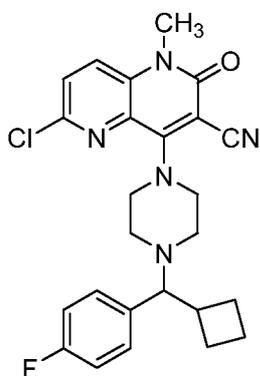
6-Хлор-4-(4-{[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 381 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,3 мг) выделяли с выходом 22,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,1; время удерживания: 2,23 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 494,09; время удерживания: 1,4 мин.

ПРИМЕРЫ 382А, 382 и 383

6-Хлор-4-{4-[циклобутил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(382А, 382-383)

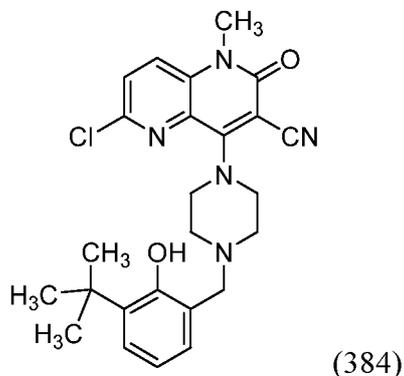
- 5 Соединение Примера 382А получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 68. Соединение (24,6 мг) выделяли с выходом 63,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 466,12; время удерживания: 2,39 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 466,08; время удерживания: 1,38 мин. Рацемическое вещество разделяли, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 382 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 383 (второй элюируемый изомер).
- 25 Пример 382: Соединение (7,7 мг) выделяли с выходом 19,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,5%;
5 измеренная масса: 466,06; время удерживания: 2,63 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
10 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 95,4%; измеренная масса: 466,08; время удерживания: 1,55 мин.

Пример 383: Соединение (7,7 мг) выделяли с выходом 19,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС.
15 Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
20 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,7%; измеренная масса: 466,04; время удерживания: 2,63 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
25 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,2%; измеренная масса: 466,08; время удерживания: 1,55 мин.

ПРИМЕР 384

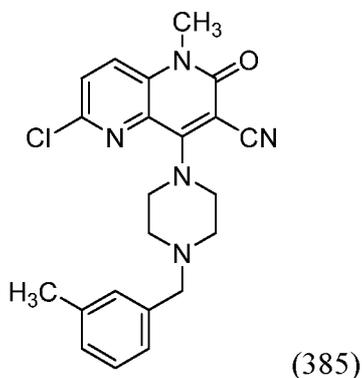
4-{4-[(3-*tert*-Бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 384 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (1,3 мг) выделяли с выходом 7,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса:
- 15 466,17; время удерживания: 1,86 мин.

ПРИМЕР 385

6-Хлор-1-метил-4-{4-[(3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



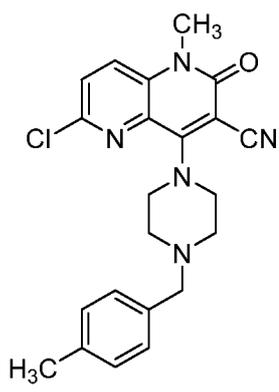
20

Соединение Примера 385 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (9,5 мг)

выделяли с выходом 48,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,12; время удерживания: 1,3 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 408,13; время удерживания: 2,08 мин.

ПРИМЕР 386

6-Хлор-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(386)

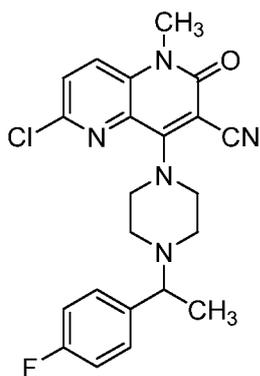
Соединение Примера 386 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (18,8 мг) выделяли с выходом 29%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом

аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм.

10

ПРИМЕРЫ 387А, 387 и 388

6-Хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



(387А, 387-388)

Соединение Примера 387А получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 68. Соединение (16,5 мг) выделяли с выходом 56,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 425,97; время удерживания: 1,37 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75

мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 425,98; время удерживания: 2 мин. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 387 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 388 (второй элюируемый изомер).

Пример 387: Соединение (4,4 мг) выделяли с выходом 15,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 426,18; время удерживания: 2,05 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,7%; измеренная масса: 426,21; время удерживания: 1,15 мин.

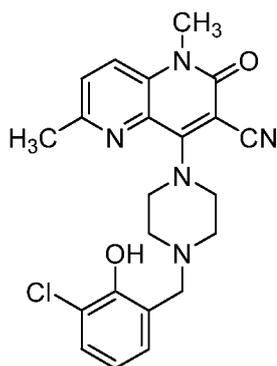
Пример 388: Соединение (1,7 мг) выделяли с выходом 6,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 426,16; время удерживания: 2,05 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем

поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,8%; измеренная масса: 426,2; время удерживания: 1,15 мин.

5

ПРИМЕР 389

4-{4-[(3-Хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

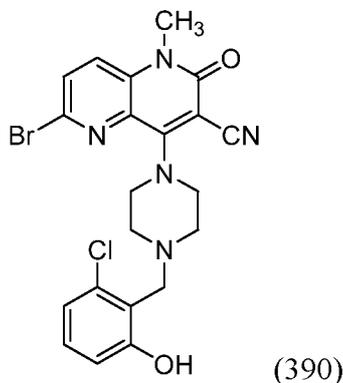


(389)

Соединение Примера 389 получали из 1,6-диметил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (4,4 мг) выделяли с выходом 10,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,14; время удерживания: 1,51 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,11; время удерживания: 2,39 мин.

ПРИМЕР 390

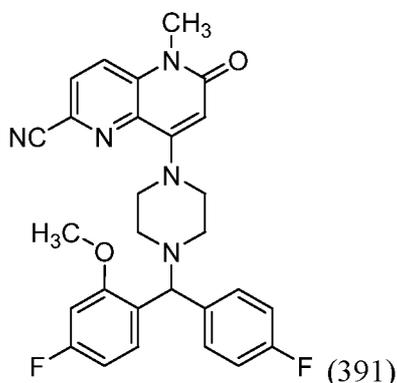
6-Бром-4-{4-[(2-хлор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 390 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 2. Соединение (0,8 мг) выделяли с выходом 4,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488; время удерживания: 1,25 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 488; время удерживания: 2,14 мин.
20

ПРИМЕР 391

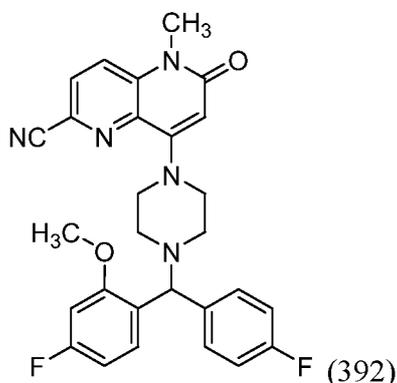
6-Хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 391 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 216. Соединение (5,6 мг) выделяли с выходом 34,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,08; время удерживания: 2,12 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 424,08; время удерживания: 1,23 мин.

ПРИМЕР 392

8-{4-[(4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

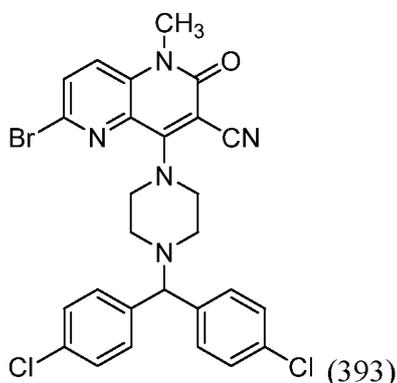


- 5 8-Хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (19,8 мг, 0,090 ммоль) суспендировали в ДМФА (0,9 мл) в пробирке объемом 1 драхма. К данной смеси добавляли 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин, 2 HCl (42,3 мг, 0,108 ммоль) и карбонат калия (62,3 мг, 0,451 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали в атмосфере азота и
- 10 погружали на 6 ч в масляную баню с температурой 120°C. ЖХ-МС анализ показывал образование нового пика, соответствующего молекулярной массе желаемого продукта. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95)
- 15 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: поддержание 27% В в течение 0 минут, 27-77% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 С. Сбор фракций запускался МС- и УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый
- 20 продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Соединение (12,7 мг) выделяли с выходом 28,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
- 25 кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;

измеренная масса: 502,19; время удерживания: 1,47 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 502,19; время удерживания: 2,27 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.21-8.12 (m, 1.0H), 8.10-8.03 (m, 1.0H), 7.60 (уш. t, J = 7.6 Гц, 1.0H), 7.45-7.38 (m, 2.1H), 7.13 (уш. t, J = 8.7 Гц, 2.1H), 6.87 (уш. d, J = 11.3 Гц, 1.0H), 6.81 (уш. t, J = 8.2 Гц, 1.1H), 6.09 (s, 1.0H), 4.76 (s, 1.0H), 3.80 (s, 2.9H), 3.53 (s, 1.9H), 3.47 (уш. s, 0.9H), 2.60-2.53 (m, 2.0H), 2.47-2.39 (m, 2.0H).

ПРИМЕР 393

15 4-{4-[Бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

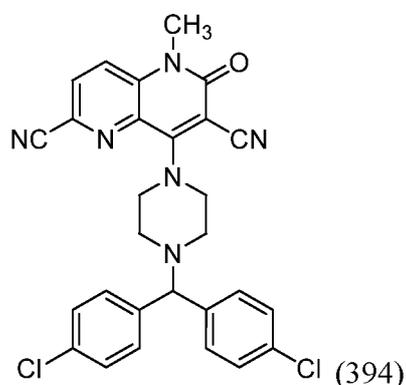


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 191. Соединение (35,8 мг) выделяли с выходом 61,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 582,01; время удерживания: 2,01 мин. Условия анализа для 2-го

ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 581,98; время удерживания: 2,72 мин.

ПРИМЕР 394

10 8-{4-[Бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

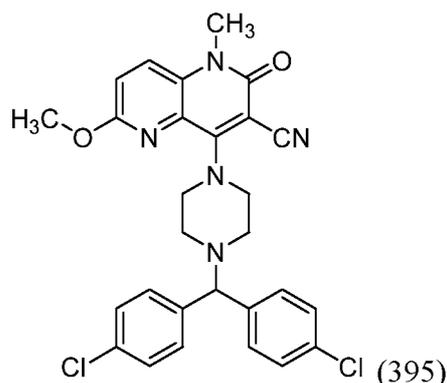


Соединение Примера 394 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 325. Соединение (8,4 мг) выделяли с выходом 58,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 529,13; время удерживания: 2,52 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты

анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 529,11; время удерживания: 1,89 мин.

ПРИМЕР 395

- 5 4-{4-[Бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

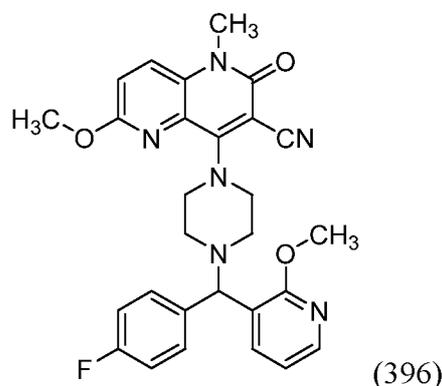


В пробирку для микроволновой печи вносили 4-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 10 нафтиридин-3-карбонитрил (15 мг, 0,026 ммоль), ацетат палладия (II) (0,577 мг, 2,57 мкмоль), карбонат цезия (8,38 мг, 0,026 ммоль) и 5-[ди(1-адамантил)фосфино]-1',3',5'-трифенил-1''-[1,4']бипиразол (3,41 мг, 5,14 мкмоль). Пробирку помещали под вакуумом, промывали несколько раз азотом и герметично закрывали. Добавляли метанол (0,1 мл) и ацетонитрил (2 мл), и
 15 данную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В:
 20 (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: поддержание 28% В в течение 0 минут, 28-68% В в течение 20 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 С. Сбор фракций запускался МС- и УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя.
 25 Указанное в заголовке соединение (13,5 мг) выделяли с выходом 97,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
 5 измеренная масса: 534,17; время удерживания: 2,59 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
 10 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 534,17; время удерживания: 1,87 мин.

ПРИМЕР 396

15 4-{4-[(4-Фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-
 1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

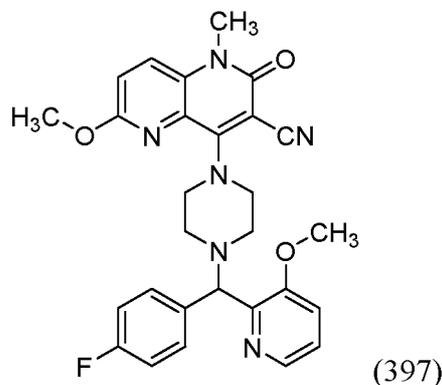


6-Метокси-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (30 мг, 0,100 ммоль), (4-фторфенил)(2-
 20 метоксипиридин-3-ил)метанол (28,1 мг, 0,120 ммоль), иодид
 (цианометил)триметилфосфония (48,7 мг, 0,200 ммоль) смешивали с в
 пропионитриле (0,8 мл) в герметично закрытой пробирке объемом 2 мл.
 Добавляли основание Хюнига (0,053 мл, 0,301 ммоль), и данную реакционную
 25 смесь герметично закрывали и нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в
 течение 4 часов. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Полученное
 неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием
 следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, размер частиц 5 мкм;
 подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония;

подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: поддержание 32% В в течение 0 минут, 32-72% В в течение 25 минут, затем поддержание 100% В в течение 4 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25 С. Сбор фракций запускался МС- и УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Соединение (11,4 мг) выделяли с выходом 22,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,2%; измеренная масса: 515,2; время удерживания: 2,14 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,2%; измеренная масса: 515,22; время удерживания: 1,41 мин.

ПРИМЕР 397

4-{4-[(4-Фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-
1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

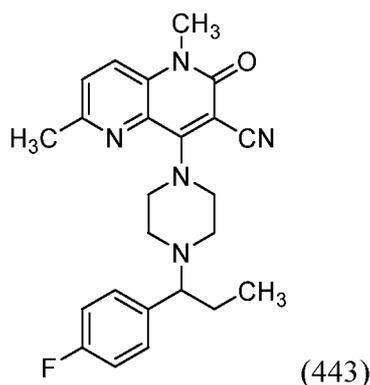


Соединение Примера 397 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (4,8 мг)

выделяли с выходом 9,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 515,13; время удерживания: 1,86 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 515,13; время удерживания: 1,36 мин.

ПРИМЕРЫ 398, 398А и 398В

4-{4-[1-(4-Фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 398 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 226. Соединение (28,8 мг) выделяли с выходом 64,2%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:

от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,18; время удерживания: 2,08 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 420,18; время удерживания: 1,37 мин. Рацемическое вещество дополнительно очищали, используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 398А (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 398В (второй элюируемый изомер).

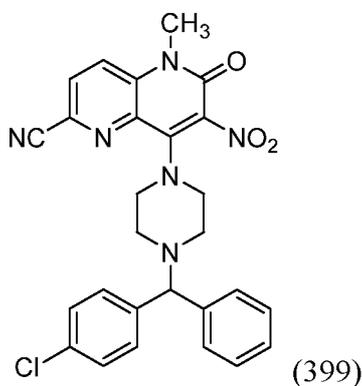
Соединение Примера 398А (9,5 мг) выделяли с выходом 33,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,11; время удерживания: 2,21 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,31; время удерживания: 1,23 min..

Соединение Примера 398В (10,2 мг) выделяли с выходом 36,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%;
 5 измеренная масса: 420,1; время удерживания: 2,21 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем
 10 поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 420,29; время удерживания: 1,23 мин.

ПРИМЕР 399

15 8-{4-[(S)-(4-Хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

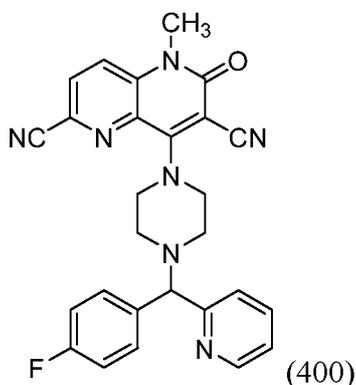


Соединение Примера 399 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 18. Соединение (8,5 мг)
 20 выделяли с выходом 43,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:
 25 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 515,14; время удерживания: 2,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters

XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 515,17; время удерживания: 1,72 мин.

ПРИМЕР 400

10 8-{4-[(4-Фторфенил)(пиперазин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



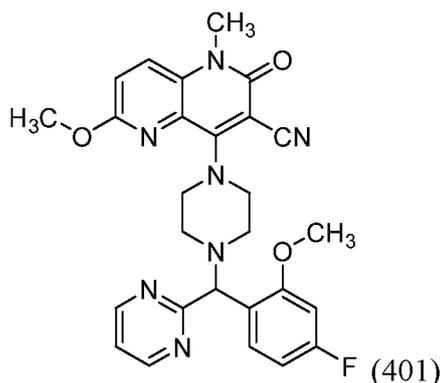
Соединение Примера 400 получали из 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение
 15 (5,5 мг) выделяли с выходом 23,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:
 20 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,9%; измеренная масса: 480,16; время удерживания: 1,81 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters
 25 XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75

мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,1%; измеренная масса: 480,16; время удерживания: 1,29 мин.

5

ПРИМЕР 401

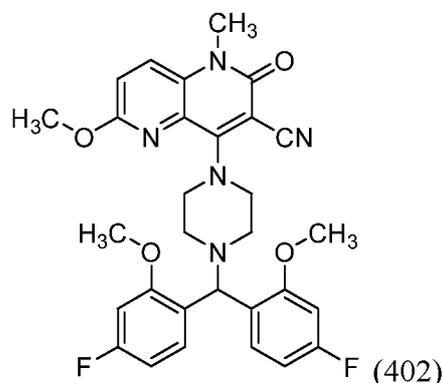
4-{4-[(4-Фтор-2-метоксифенил)(пиримидин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 401 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (12,6 мг) выделяли с выходом 24,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,1%; измеренная масса: 516,21; время удерживания: 1,64 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,8%; измеренная масса: 516,2; время удерживания: 1,22 мин.

ПРИМЕР 402

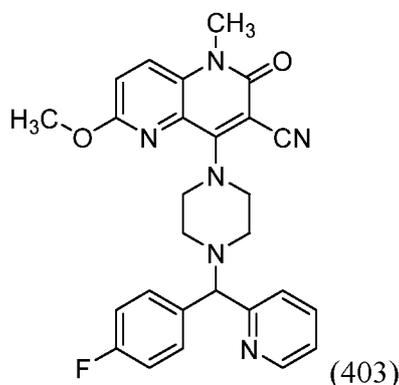
4-{4-[Бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 402 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (33,9 мг) выделяли с выходом 60,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 562,2; время удерживания: 1,56 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
 15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 562,19; время удерживания: 2,31 мин.

ПРИМЕР 403

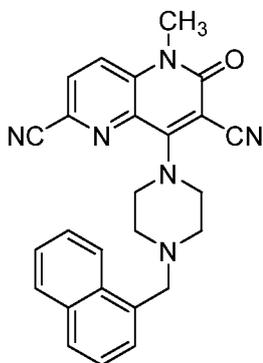
4-{4-[(4-Фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 403 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (10,8 мг) выделяли с выходом 22,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 485,17; время удерживания: 1,85 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,9%; измеренная масса: 485,18; время удерживания: 1,32 мин.

ПРИМЕР 404

5-Метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

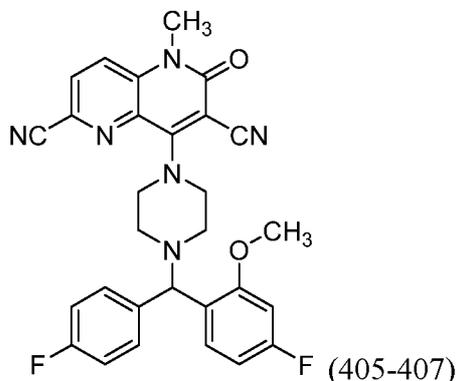


(404)

- 5 Соединение Примера 404 получали из 6-бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Соединение (3,7 мг) выделяли с выходом 8,3%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия
- 10 анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1
- 15 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 90,2%; измеренная масса: 435,14; время удерживания: 1,27 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом
- 20 аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 90,1%; измеренная масса: 435,16; время удерживания: 2,07 мин.

ПРИМЕРЫ 405-407

8-{4-[(4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



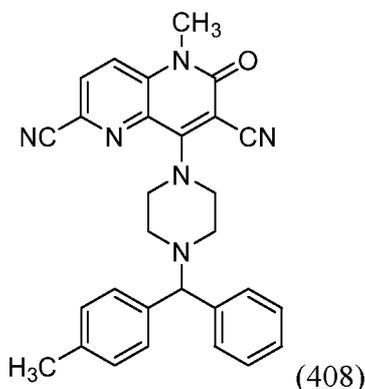
- 5 Соединение Примеров 405-407 получали из 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Данное соединение (12,1 мг) выделяли с выходом 33,3%. Для определения конечной чистоты продукта
- 10 использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- 15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,8%; измеренная масса: 527,16; время удерживания: 1,65 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В:
- 20 (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 96,1%; измеренная масса: 527,17; время удерживания: 2,24 мин. Рацемическое вещество дополнительно очищали,
- 25 используя СФХ-хиральную хроматографию, с получением соединения Примера 406 (первый элюируемый изомер) и соединения Примера 407 (второй элюируемый изомер).

Пример 406: Указанное в заголовке соединение (3,5 мг) выделяли с выходом 31,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 95,2%; измеренная масса: 527,08; время удерживания: 2,15 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 526,97; время удерживания: 2,06 мин.

Пример 407: Указанное в заголовке соединение (27,8 мг) выделяли с выходом 61,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 527,14; время удерживания: 1,5 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 527,14; время удерживания: 2,25 мин.

ПРИМЕР 408

5-Метил-8-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



5

Соединение Примера 408 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Соединение (2,6 мг) выделяли с выходом 45,7%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:

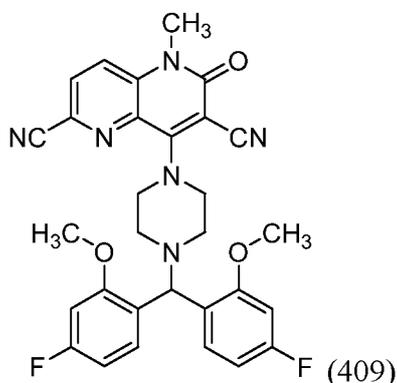
10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).

15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 475,25; время удерживания: 1,52 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:

20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,1%; измеренная масса: 475,24; время удерживания: 2,32 мин.

ПРИМЕР 409

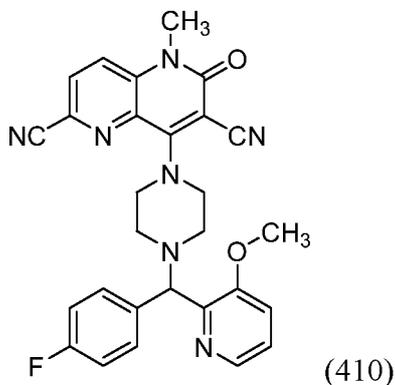
8-{4-[Бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 409 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (0,8 мг) выделяли с выходом 2,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная
- 10 фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,0%; измеренная масса:
- 15 557,21; время удерживания: 1,56 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75
- 20 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 557,17; время удерживания: 2,24 мин.

ПРИМЕР 410

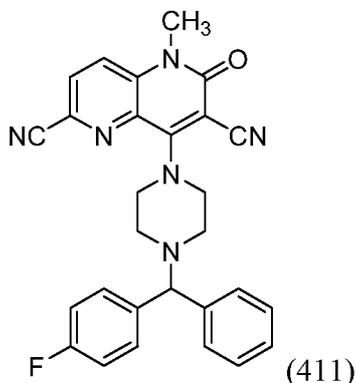
8-{4-[(4-Фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 410 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 396. Соединение (1,9 мг) выделяли с выходом 7,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,7%; измеренная масса: 510,22; время удерживания: 1,83 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 98,4%; измеренная масса: 510,19; время удерживания: 1,36 мин.

ПРИМЕР 411

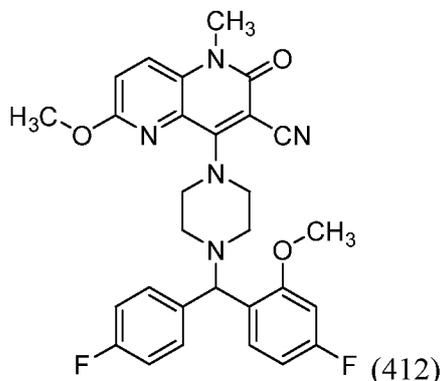
8- $\{4-[(4\text{-Фторфенил})(\text{фенил})\text{метил}]пиперазин-1\text{-ил}\}$ -5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-
1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 411 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Соединение (11,6 мг) выделяли с выходом 48,5%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 97,9%; измеренная масса: 479,2; время удерживания: 1,48 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
15 Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 479,21; время удерживания: 2,22 мин.
20

ПРИМЕР 412

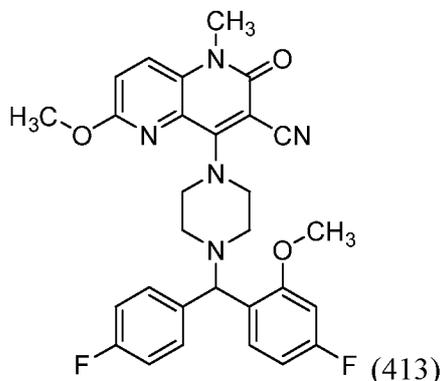
4-{4-[(4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-
1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 412 получали из рацемического 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазина в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 395. Соединение (8,4 мг) выделяли с выходом 19,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- 15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,2; время удерживания: 1,54 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,18; время удерживания: 2,3 мин.

ПРИМЕР 413

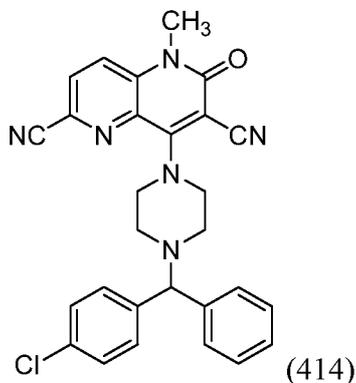
4-{4-[(4-Фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-
1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 413 получали из гомохирального 1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазина (Промежуточного соединения 110) в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 395. Соединение (13,8 мг) выделяли с выходом 60,4%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия
- 10 анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация:
- 15 МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,18; время удерживания: 2,32 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной
- 20 кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,19; время удерживания: 1,53 мин.

ПРИМЕР 414

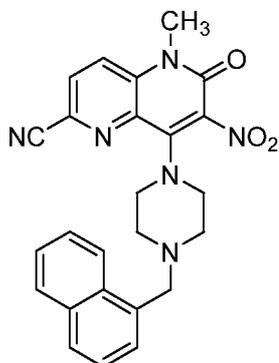
8-{4-[(S)-(4-Хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



- 5 Соединение Примера 414 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Соединение (10 мг) выделяли с выходом 63,1%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 96,9%; измеренная масса: 495,12; время удерживания: 2,33 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,4%; измеренная масса: 495,14; время удерживания: 1,62 мин.

ПРИМЕР 415

5-Метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

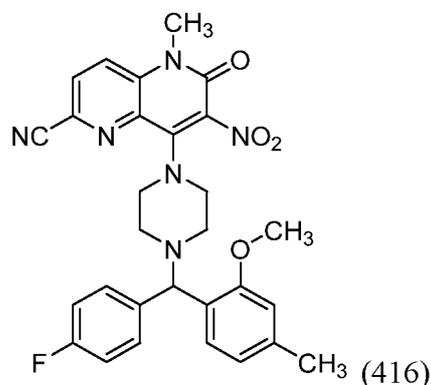


(415)

5 Соединение Примера 415 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 18. Соединение (10,1 мг) выделяли с выходом 39%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
10 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 455,13; время удерживания: 1,34 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75
15 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 99,0%; измеренная масса: 455,13; время удерживания: 2,31 мин.
20

ПРИМЕР 416

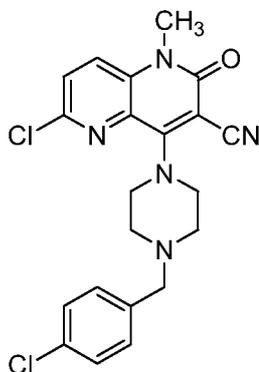
8-{4-[(4-Фторфенил)(2-метокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 416 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 18. Соединение (21,7 мг) выделяли с выходом 52,6%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 543,2; время удерживания: 2,48 мин.
- 10
- 15 Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 543,22; время удерживания: 1,64 мин.
- 20

ПРИМЕР 417

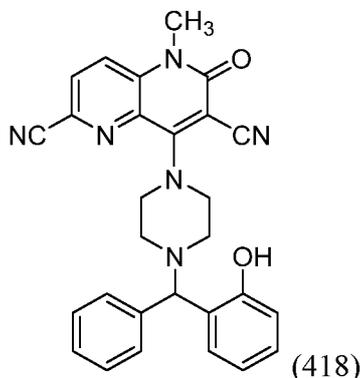
6-Хлор-4-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 К раствору 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила 2 HCl (15 мг, 0,040 ммоль) в ДМФА (1,5 мл), добавляли 4-хлорбензальдегид (8,40 мг, 0,060 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли цианоборогидрид натрия (7,51 мг, 0,119 ммоль), и реакционную смесь
- 10 перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали, и в качестве конечного продукта реакции получали светло-желтое твердое вещество (2,6 мг, 5,77 мкмоль, выход: 14,5%). Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 2,6 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 427,9. Условия аналитической ВЭЖХ: колонка: XTERRA 3,0 x 50 мм s7; подвижная фаза А: (10:90) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 2 минут; скорость потока: 5 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ВЭЖХ: чистота: 100%.
- 20

ПРИМЕР 418

8-{4-[(2-Гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



5 Соединение Примера 418 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 52. Соединение (1,2 мг) выделяли с выходом 12%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода:

10 10 mM ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин;

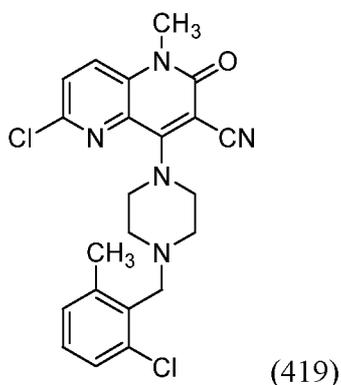
le Leu Pro Leu Gly Thr Gly

наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 477,1.

15

ПРИМЕР 419

6-Хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

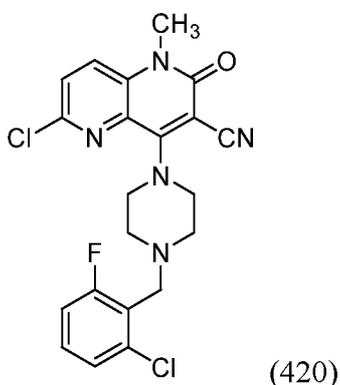


20 Соединение Примера 419 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 417. Соединение (6,8 мг) выделяли с выходом 28%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex

LUNA C18, 2 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 3,7 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 442,0.

ПРИМЕР 420

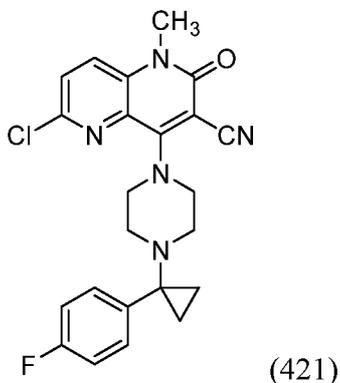
10 6-Хлор-4-{4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 420 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 417. Соединение (10,1 мг) выделяли с выходом 42,7%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 2,4 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; измеренные массы: 445,9.

ПРИМЕР 421

6-Хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

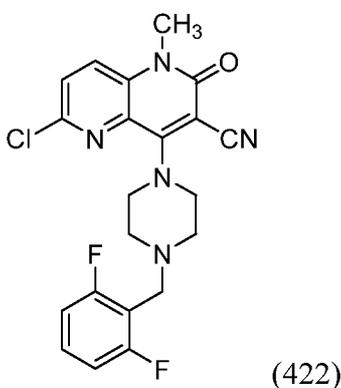


5 Соединение Примера 421 получали из 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 193. Соединение (14,1 мг) выделяли с выходом 54,5%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 мм x 50, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 3,5 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 438,0.

15

ПРИМЕР 422

6-Хлор-4-{4-[(2,6-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

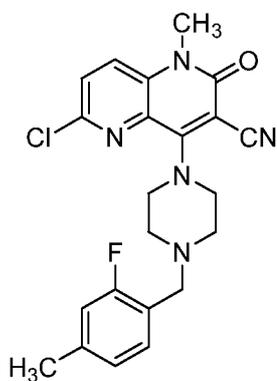


20 Соединение Примера 422 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 417. Соединение (7,3 мг)

выделяли с выходом 30%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 2,2 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 429,9.

ПРИМЕР 423

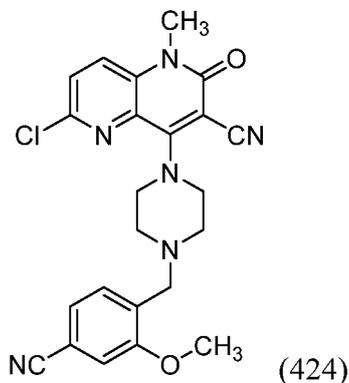
10 6-Хлор-4-{4-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



Соединение Примера 423 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 417. Соединение (9,4 мг) выделяли с выходом 40,3%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 мм x 50, 3 мкм частиц; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 3,2 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 426,1.

ПРИМЕР 424

6-Хлор-4-{4-[(4-циано-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

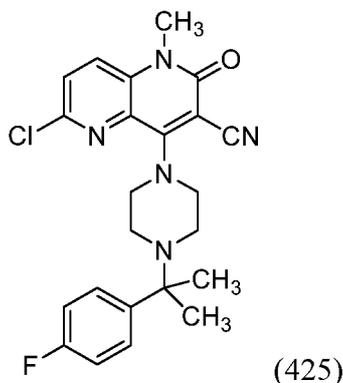


5 Соединение Примера 424 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 417. Соединение (10,2 мг) выделяли с выходом 41,5%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 5% ацетонитрил: 95% вода: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 95% ацетонитрил: 5% вода: 10 мМ ацетат аммония; температура: 40°C; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 2,9 мин; наблюдаемые аддукты: [М+Н]; измеренные массы: 449,1.

15

ПРИМЕР 425

6-Хлор-4-{4-[2-(4-фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

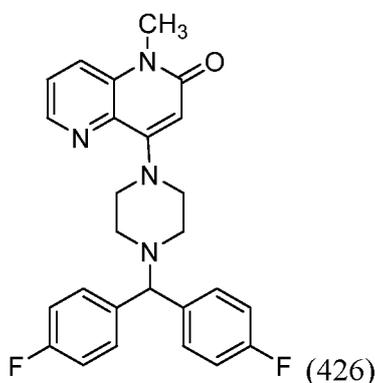


20 Соединение Примера 425 получали из 4,6-дихлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 193. Соединение (11,8 мг)

выделяли с выходом 52,0%. Условия аналитической ЖХ-МС: колонка: Phenomenex LUNA C18, 2,0 x 50 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: (10:90) метанол:вода с 0,1% ТФУ; подвижная фаза В: (90:10) метанол:вода с 0,1% ТФУ; градиент: 0-100% В в течение 4 минут, затем поддержание 100% В в течение 1 минуты; скорость потока: 0,8 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Результаты ЖХ-МС: время удерживания = 3,0 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 439,9.

ПРИМЕР 426

10 4-(4-(Бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



4-Хлор-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (12,3 мг, 0,063 ммоль) растворяли в ДМФА (632 мкл) до получения раствора. Затем добавляли 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (22,9 мг, 0,079 ммоль) и карбонат калия (18,7 мг, 0,135 ммоль). Данную реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали в течение 18 часов при 80°C. ВЭЖХ анализ показывал приблизительно 50%-ное превращение исходных веществ в продукт реакции. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (8,2 мг, 0,059 ммоль). Реакционную смесь закрывали в атмосфере азота и нагревали в течение 19 часов при 85°C.

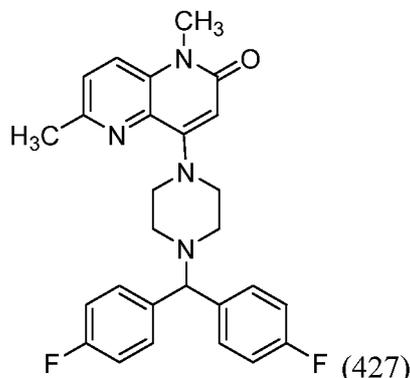
20 Полученное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем поддержание 100% В в течение 5

25 минут; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Выход продукта составлял 21,1 мг, и его чистота, определенная путем ЖХ-МС-анализа, составляла 100%. Для определения конечной чистоты продукта образец дважды

анализировали с использованием аналитической ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 1,42 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 447,1. ЖХ-МС: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем поддержание 100% В в течение 0,75 минуты; скорость потока: 1,0 мл/мин; регистрация: УФ, 220 нм. Время удерживания = 2,25 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]; измеренные массы: 447,1. Интенсивности сигналов протонного ЯМР вблизи частоты, используемой для подавления сигнала воды, являются искаженными и нескорректированными. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8.42 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 4.4 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Гц, 4H), 7.14 (t, J = 8.8 Гц, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.51 (s, 2H).

ПРИМЕР 427

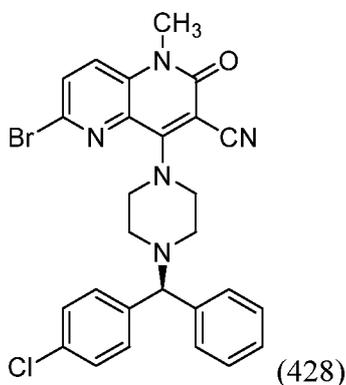
4-{4-[Бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-1,2-дигидро-1,5-
нафтиридин-2-он



- 5 Предкатализатор 2-й генерации RuPhos (CAS № 1375325-68-0; 27,9 мг, 0,036 ммоль), 4-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (150 мг, 0,719 ммоль), 1-(4,4'-дифторбензгидрил)пиперазин (249 мг, 0,863 ммоль) и карбонат цезия (703 мг, 2,157 ммоль) смешивали в 7,1 мл растворителя (DMA/*mpet*-BuOH; 1:4) в пробирке объемом 20 мл. Данную смесь закрывали в атмосфере азота и нагревали
- 10 в течение 72 часов при 90°C. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Летучие компоненты удаляли под вакуумом с использованием системы, состоящей из роторного испарителя и вакуумного насоса. Остаток суспендировали в ДХМ и CHCl₃ и фильтровали через подушку диатомовой земли (Celite). Затем смесь адсорбировали на 1,3 г силикагеля и хроматографировали,
- 15 используя суспензию силикагеля (13,6 г) в 15%-ном этилацетате в дихлорметане и элюирование 15%-ным этилацетатом в дихлорметане. После сушки под вакуумом получали указанное в заголовке соединения (217 мг) с выходом 62,3%. ¹H ЯМР (хлороформ-d) δ 7.56 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 6.97-7.03 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (уш. s., 4H), 2.63 (t, *J* =
- 20 4.8 Гц, 4H), 2.57 (s, 3H).

ПРИМЕР 428

6-Бром-4-{4-[(*S*)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-
1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Соединение Примера 428 получали из (*S*)-1-((4-хлорфенил)(фенил)метил)пиперазина в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 393. Соединение (23 мг) выделяли с выходом 41,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:

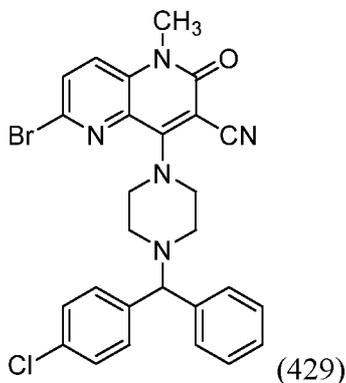
10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты

15 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,07; время удерживания: 2,59 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,06; время удерживания: 1,72 мин.

ПРИМЕР 429

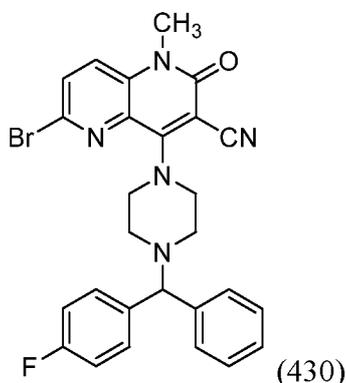
6-Бром-4-{4-[(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 429 получали из рацемического 1-((4-хлорфенил)(фенил)метил)пиперазина в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 393. Соединение (29 мг) выделяли с выходом 52,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:
- 10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм).
- 15 Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,09; время удерживания: 1,73 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент:
- 20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 548,06; время удерживания: 2,56 мин.

ПРИМЕР 430

6-Бром-4-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



5 Соединение Примера 430 получали из рацемического 1-((4-фторфенил)(фенил)метил)пиперазина в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 393. Соединение (30,8 мг) выделяли с выходом 57,8%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца:

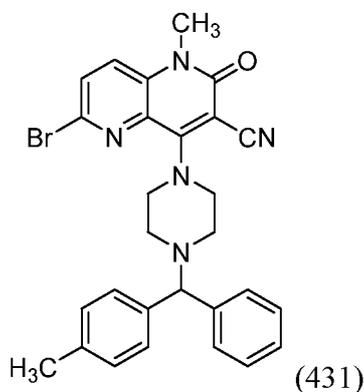
10 колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты

15 анализа для 1-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,08; время удерживания: 2,41 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент:

20 от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 100,0%; измеренная масса: 532,09; время удерживания: 1,58 мин.

ПРИМЕР 431

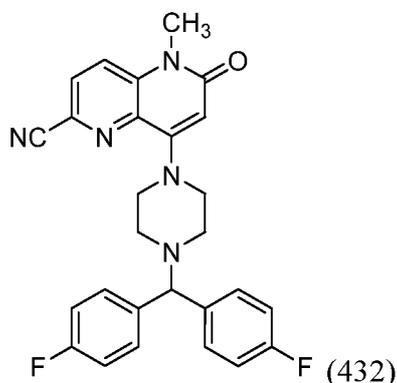
6-Бром-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



- 5 Соединение Примера 431 получали в соответствии с общей методикой, использованной для синтеза соединения Примера 393. Соединение (12,1 мг) выделяли с выходом 22,9%. Для определения конечной чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 94,8%; измеренная масса:
- 10 528,15; время удерживания: 1,6 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75
- 15 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 94,9%; измеренная масса: 528,09; время удерживания: 2,54 мин.
- 20

ПРИМЕР 432

8-{4-[Бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



5 Соединение Примера 432 выделяли в качестве основного продукт в пробном синтезе (4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)бороновой кислоты. К раствору 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0,065 г, 0,118 ммоль) в ТГФ (1,181 мл),
 10 имеющему температуру -78°C , добавляли по каплям 2,5 М раствор *n*-бутиллития (0,052 мл, 0,130 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C , и затем добавляли триметилборат (0,020 мл, 0,177 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C и затем в течение 16 часов при комнатной температуре. ЖХ-МС анализ указывал на
 15 образование гидро-дегалогенированного продукта. Данное неочищенное вещество очищали путем препаративной ЖХ-МС с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: поддержание 37%
 20 В в течение 0 минут, 37-77% В в течение 22 минут, затем поддержание 100% В в течение 5 минут; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C . Сбор фракций запускался МС- и УФ-сигналами. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя. Соединение (22,6 мг) выделяли с выходом 40,6%. Для определения конечной
 25 чистоты продукта использовали аналитическую ЖХ-МС. Условия анализа для 1-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной

кислоты; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 1-го ввода образца: чистота: 98,6%; измеренная масса: 472,18; время удерживания: 1,46 мин. Условия анализа для 2-го ввода образца: колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: (5:95) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: (95:5) ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем поддержание 100% В в течение 0,75 мин; скорость потока: 1 мл/мин; регистрация: МС и УФ (220 нм). Результаты анализа для 2-го ввода образца: чистота: 97,3%; измеренная масса: 472,19; время удерживания: 2,23 мин.

АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены исследованиями их биологической активности. Далее приведены примеры анализа биологической активности, в которых использованы соединения по изобретению.

1. *In vitro* анализ ингибирования DGK

Реакции с участием DGK α и DGK ζ выполняли, используя либо экстрадированные липосомы (LIPGLO-анализ ферментов DGK α и DGK ζ), либо детергент/липидный мицеллярный субстрат (анализ ферментов DGK α и DGK ζ). Данные реакции выполняли в буфер для анализа: 50 мМ MOPS pH 7,5, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мкМ CaCl₂ и 1 мМ DTT. Реакционные смеси, в которых использовали детергент/липидный мицеллярный субстрат, также содержали 50 мМ октил В-D-глюкопиранозид. В реакциях с детергент/липидными мицеллами концентрации липидных компонентов субстрата составляли: 11 мМ PS (фосфатидилсерин) и 1 мМ DAG (диацилглицерин). В реакциях с экстрадированными липосомами концентрации липидных компонентов субстрата составляли: 2 мМ PS, 0,25 мМ DAG и 2,75 мМ PC (фосфатидилхолин). Реакции выполняли в присутствии 150 мкМ АТФ. Концентрации ферментов DGK α и DGK ζ составляли 5 нМ.

Исследование ингибирующей активности соединений проводили следующим образом. Соединения растворяли в ДМСО, и капли объемом 50 нл

каждого исследуемого соединения (исходная концентрация 10 мМ и 11 последовательных 3-кратных разбавлений для каждого соединения) переносили в лунки белого 1536-луночного планшета (Corning 3725). Получали 5 мл фермент/субстратного раствора с 2х (2-кратной) рабочей концентрацией путем смешивания 2,5 мл 4х-раствора (раствор с 4-кратной концентрацией) фермента (20 нМ раствор DGK α или DGK ζ , полученный, как описано ниже, в буфере для анализа) и 2,5 мл 4х-раствора липосом или 4х-раствора детергент/липидных мицелл (составы описаны ниже), и данный раствор инкубировали течение 10 минут при комнатной температуре. Затем в лунки, содержащие исследуемое соединение, добавляли 1 мкл 2х фермент/субстратного раствора, и запускали реакцию путем добавления 1 мкл 300 мкМ раствора АТФ. Реакцию продолжали в течение 1 часа, затем добавляли 2 мкл Glo-реагента (Promega V9101), и инкубировали в течение 40 минут. Затем добавляли 4 мкл реагента для регистрации киназы, и инкубировали в течение 30 минут. Люминесценцию регистрировали с использованием планшет-ридера EnVision. Процент ингибирования рассчитывали исходя из превращения АТФ в контрольных реакциях при отсутствии фермента (100%-ное ингибирование) и в реакциях с использованием только носителя (0%-ное ингибирование). Для определения ИК₅₀ (концентрации, требуемой для 50% ингибирования) анализировали 11 концентраций соединения.

4х-Препарат детергент/липидных мицелл

Детергент/липидные мицеллы получали путем смешивания 15 г фосфатидилсерина (Avanti 840035P) и 1 г диацилглицерина (800811O) и растворения данной смеси в 150 мл хлороформа в круглодонной колбе объемом 2 л. Хлороформ удаляли в условиях глубокого вакуума путем ротационного выпаривания. Полученное бесцветное липкое масло ресуспендировали в 400 мл 50 мМ MOPS pH 7,5, 100 мМ NaCl, 20 мМ NaF, 10 мМ MgCl₂, 1 мкМ CaCl₂, 1 мМ DTT и 200 мМ октилглюкозида путем интенсивного перемешивания. Полученный липид/детергентный раствор разделяли на аликвоты объемом 5 мл и хранили при -80°C.

4x-Препарат липосом

Липидная композиция: 5 молярных % DAG (Avanti 8008110), 40 молярных % PS (Avanti 840035P) и 55 молярных % PC (Avanti 850457); общая концентрация липидов в 4x-растворе липосом составляла 15,2 мг/мл. PC, DAG и PS растворяли в хлороформе, смешивали и сушили под вакуумом до получения тонкой пленки. Липиды гидратировали до 20 мМ в 50 мМ MOPS pH 7,5, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂ и пять раз последовательно замораживали и размораживали. Полученную липидную суспензию экструдировали одиннадцать раз через поликарбонатный фильтр с размером пор 100 нм. Размер липосом (радиус 50-60 нм) подтверждали, используя динамическое светорассеяние. Препарат липосом хранили при 4°C не более четырех недель.

Бакуловирусная экспрессия DGK α и DGK ζ человека

Бакуловирусные образцы (DGK-альфа человека)-TVMV-His-pFBgate и (DGK-дзета человека, вариант 2 транскрипта)-TVMV-His-pFBgate получали с использованием бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. ДНК, используемые для экспрессии DGK-альфа и DGK-дзета, имели последовательности SEQ ID NO: 1 и 3, соответственно. Амплификацию бакуловируса осуществляли путем инфицирования клеток Sf9 при соотношении вирус/клетка 1:1500 и выращивания после трансфекции в течение 65 ч при 27°C.

Масштабную экспрессию каждого белка проводили в Cellbage 50L WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Клетки Sf9 (12 л, 2 x 10⁶ клеток/мл) (Expression System, Davis, CA), выращенные в среде ESF921 для культивирования клеток насекомых (система экспрессии), инфицировали вирусным штаммом в соотношении вирус/клетка 1:200 и выращивали после инфицирования в течение 66-68 часов при 27°C. Инфицированную клеточную культуру собирали путем центрифугирования при 2000 об./мин в течение 20 минут при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. До очистки клеточные осадки хранили при -70°C.

Очистка DGK-альфа и DGK-дзета человека

Каждый из экспрессированных полноразмерных ферментов DGK α и DGK ζ человека, содержащих отщепляемую TVMV-протеазой С-концевую маркерную

последовательность Неха-His (SEQ ID NO: 2 и 4, соответственно) и полученных так, как описано выше, очищали из клеточной массы инфицированных бакуловирусом Sf9-клеток насекомых. Клетки лизировали с использованием методики азотной кавитации с помощью баллона со сжатым азотом (Part Instruments), и полученные лизаты осветляли путем центрифугирования. Осветленные лизаты очищали до гомогенности ~90% с использованием трех последовательных стадий колоночной хроматографии на системе ÄKTA Purifier Plus. Указанные три стадии колоночной хроматографии включали аффинное удерживание на никелевой смоле (а именно HisTrap FF crude, GE Healthcare) и затем эксклюзионную хроматографию (а именно HiLoad 26/600 Superdex 200 prep grade, GE Healthcare для DGK-альфа и HiPrep 26/600 Sephacryl S 300_HR, GE Healthcare для DGK-дзета). Третья стадия представляла собой ионообменную хроматографию, и различалась у двух изоформ. DGK α доочищали с использованием анионообменной хроматографии на Q-Sepharose (GE Healthcare). DGK ζ доочищали с использованием катионообменной хроматографии на SP-Sepharose (GE Healthcare). Полученные белки имели концентрацию ≥ 2 мг/мл. Составы буферных растворов у обоих белков были идентичны: 50 мМ Hepes, pH 7,2, 500 мМ NaCl, 10% об./об. глицерин, 1 мМ ТСЕР и 0,5 мМ ЭДТА.

2. Анализ продуцирования IL-2 (интерлейкина-2) клетками Раджи и CD4 Т-клетками

1536-луночный IL-2-анализ выполняли в объеме 4 мкл с использованием преактивированных CD4 Т-клеток и клеток Раджи. До проведения анализа CD4 Т-клетки были преактивированы путем обработки α -CD3, α -CD28 и РНА в концентрациях 1,5 мкг/мл, 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, соответственно. Клетки Раджи обрабатывали стафилококковым энтеротоксином В (SEB) в концентрации 10000 нг/мл. Сначала в 1536-луночный планшет для анализа (Corning, #3727) переносили последовательно разбавленные соединения, и затем добавляли по 2 мкл преактивированных CD4 Т-клеток (конечная плотность 6000 клеток/лунку) и по 2 мкл SEB-обработанных клеток Раджи (2000 клеток/лунку). После инкубации в течение 24 часов в инкубаторе при 37°C/5% CO₂ в планшет для анализа добавляли 4 мкл реагента для регистрации IL-2 (Cisbio, #64IL2PEC). Планшет для анализа считывали с помощью планшет-ридера Envision. Для оценки цитотоксичности соединений либо клетки Раджи, либо CD4 Т-клетки

инкубировали с последовательно разбавленными соединениями. После инкубации в течение 24 часов добавляли 4 мкл CellTiter Glo (Promega, #G7572), и планшеты считывали с помощью планшет-ридера Envision. 50%-ную эффективную концентрацию (ИК₅₀) вычисляли с использованием четырех-параметрической логистической Формулы: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$, где А и В означают минимальный и максимальный % активации или ингибирования, соответственно, С представляет собой ИК₅₀, D представляет собой угловой коэффициент Хилла, и x представляют собой концентрацию соединения.

10 3. CellTiter-Glo-анализ пролиферации CD8 Т-клеток

Замороженные наивные CD8 Т-клетки человека размораживали в среде RPMI с 10% FBS (фетальной телячьей сыворотки), инкубировали в течение 2 часов при 37°C, и определяли концентрацию клеток. 384-луночный планшет для культур тканей покрывали в течение ночи при 4°C антителом против CD3 человека (20 мкл; 0,1 мкг/мл в среде RPMI без добавок), затем раствор антитела удаляли из планшета, и в каждую лунку добавляли CD8 Т-клетки (20000/40 мкл) вместе с растворимым антителом против CD28 человека (0,5 мкг/мл). Сразу после внесения клеток в клеточный планшет добавляли соединения. После инкубации в течение 72 часов в инкубаторе с температурой 37°C в каждую лунку добавляли 10 мкл CellTiter-glo-реагента (Promega, Catalog № G7570). Планшет интенсивно встряхивали в течение 5 минут, инкубировали при комнатной температуре дополнительно в течение 15 минут и считывали с помощью Envision для оценки пролиферации CD8 Т-клеток. В данном анализе сигнал от CD8 Т-клеток, стимулированных антителом против CD3 (0,1 мкг/мл) и антителом против CD28 (0,5 мкг/мл), считали фоновым. Соединение Примера 40 (в концентрации 3 мкМ) использовали для нормирования полученных данных, принимая его действие за 100% и считая, что его EC₅₀ соответствует абсолютному 50% эффекту.

4. Анализ с использованием DGK AP1-репортера

30 AP1-люциферазный репортер в клеточной линии Jurkat получали с использованием набора Signal Lenti AP1 Reporter (luc) Kit от SABiosciences (CLS-011L).

Соединения переносили из планшета Echo LDV в индивидуальные лунки 384-луночного планшета (белый, с твердым дном, непрозрачный PE CulturPlate

6007768) с использованием аппарата Echo550. Объем пробы составлял 30 нл на лунку, для каждого исходного планшета использовали один планшет-приемник. Клеточную суспензию получали путем переноса 40 мкл клеток (2 x 20 мкл) в пустые конические пробирки объемом 50 мкл. Клетки концентрировали путем центрифугирования (1200 об./мин) в течение 5 минут при температуре окружающей среды. Супернатант удаляли, и клетки суспендировали в среде RPMI (Gibco 11875) с 10% FBS до плотности $1,35 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки добавляли вручную с использованием мультиканальной пипетки в 384-луночный ТС-планшет, содержащий соединения, вносили по 30 мкл клеточной суспензии (4,0 x 10⁴ клеток) в каждую лунку. Клеточные планшеты инкубировали в течение 20 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Пока шла инкубация, получали растворы антитела против CD3 (α CD3) путем смешивания 3 мкл α CD3 (1,3 мкг/мл) с 10 мл среды (конечная концентрация = 0,4 мкг/мл). Затем 1,5 мкл α CD3 (1,3 мкг/мл) смешивали с 0,5 мл среды (конечная концентрация = 4 мкг/мл). Через 20 минут добавляли по 10 мкл среды во все лунки А - М столбца 1 и добавляли по 10 мкл α CD3 (4 мкг/мл) в лунки столбца 1, ряды N - P, для контроля. Затем с использованием мультиканальной пипетки добавляли 10 мкл α CD3 (0,4 мкг/мл) на лунку. α CD3-стимулированные клетки, обработанные или не обработанные соединениями, инкубировали при 37°C, в атмосфере 5% CO₂ в течение 6 часов.

Во время данного инкубационного периода Steady-Glo-реагент (Promega E2520) медленно размораживали при температуре окружающей среды. Затем добавляли по 20 мкл Steady-Glo-реагента на лунку с использованием диспенсера Multidrop Combi. Пузырьки газа удаляли путем центрифугирования (2000 об./мин) в течение 10 секунд при температуре окружающей среды. Клетки инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Результаты измерений, характеризующие образцы, были получены с использованием оборудования Envision Plate Reader и протокола для измерения люминесценции и выражены в относительных световых единицах (RLU). Полученные данные анализировали, используя для нормирования соединения Примера 40 и принимая его ингибирование за 100%.

5. Анализ мышинных цитотоксических Т-лимфоцитов

Анализ антиген-специфических цитолитических Т-клеток (CTL) был разработан для функциональной оценки способности ингибиторов ферментов DGK α и DGK ζ усиливать опосредованную эффекторными Т-клетками активность, направленную на уничтожение опухолевых клеток. CD8⁺ Т-клетки, выделенные из трансгенных мышей OT-1, распознают антиген-презентирующие клетки MC38, которые презентуют происходящий от овальбумина пептид SIINFEKL. Распознавание родственного антигена инициирует цитолитическую активность антиген-специфических CD8⁺ Т-клеток мышей OT-1.

10 Функциональные CTL-клетки получали следующим образом. Спленоциты изолировали из 8-12 недельных OT-1-мышей и размножали в присутствии пептида SIINFEKL (1 мкг/мл) и mIL2 (10 ед/мл). Через трое суток добавляли свежую среду, содержащую mIL (2 ед/мл). На пятые сутки полученные CD8⁺ Т-клетки выделяли и готовили для использования. Активированные CTL-клетки
15 можно хранить в замороженном виде в течение 6 месяцев. Кроме этого, один миллион опухолевых клеток MC38 подвергали вибрации в присутствии пептида SIINFEKL-OVA (1 мкг/мл) в течение 3 часов при 37°C. Клетки промывали (3X) свежей средой для удаления избытка пептида. В заключение CTL-клетки, предварительно обработанные DGK-ингибиторами в течение 1 часа в 96-
20 луночном планшете с U-образным дном, смешивали в соотношении 1:10 с антиген-нагруженными опухолевыми клетками MC38. Затем клетки центрифугировали (700 об./мин) в течение 5 мин и помещали на ночь в инкубатор с температурой 37°C. Через 24 часа супернатант собирали, определяли уровень цитокина IFN- γ с использованием набора для иммуноанализа AlphaLisa,
25 полученного от Perkin Elmer.

6. РНА-анализ пролиферации

Фитогемагглютинин (PHA)-стимулированные бластные клетки из замороженных проб инкубировали в среде RPMI (Gibco, ThermoFisher Scientific,
30 Waltham, MA) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) в течение одного часа и затем добавляли в индивидуальные лунки 384-луночного планшета (10000 клеток на лунку). Затем в индивидуальные лунки 384-луночного планшета переносили соединения, и обработанные клетки выдерживали в течение 72 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в культуральной

среде, содержащей IL2 человека (20 нг/мл), и затем измеряли прирост клеток с использованием реагента MTS (3-(4,5-диметил-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2*H*-тетразолия), следуя инструкции производителя (Promega, Madison, WI). Процент ингибирования вычисляли путем сравнения с IL2-стимулированным (0%-ное ингибирование) и нестимулированным контролем (100%-ное ингибирование). Значения ингибирующих концентраций (ИК₅₀) вычисляли на основании 50%-го ингибирования, учитывая кратность индукции при обработке IL2 стимулированных и нестимулированных клеток.

10

7. Анализ продуцирования IFN- γ CD8 Т-клетками человека

Замороженные наивные CD8 Т-клетки человека размораживали в среде AIM-V, инкубировали в течение 2 часов при 37°C, и определяли концентрацию клеток. 384-луночный планшет для культур тканей покрывали в течение ночи при 4°C антителом против CD3 человека (20 мкл; 0,05 мкг/мл в PBS (фосфатно-солевом буфере)), затем раствор антитела удаляли из планшета, и в каждую лунку добавляли 40000 CD8 Т-клеток в объеме 40 мкл, содержащем растворимое антитело против CD28 человека (0,1 мкг/мл). Сразу после добавления клеток в клеточный планшет вносили соединения, используя Echo liquid handler. После инкубирования в течение 20 часов в инкубаторе с температурой 37°C по 3 микролитра супернатанта из каждой лунки переносили в новый 384-луночный белый планшет для анализа, и измеряли уровень цитокина.

15

20

Для количественного измерения интерферона γ (IFN- γ) использовали AlphLISA Kit (Catalog № AL217) в соответствии с тем, как описано в руководстве производителя (Perkin Elmer). Интенсивность сигнала от каждой лунки пересчитывали в концентрацию IFN- γ (пг/мл). Значения EC₅₀ соединений определяли, принимая в качестве базового уровня совместную стимуляцию антителом против CD3 (0,05 мкг/мл) и антителом против CD28 (0,1 мкг/мл), а в качестве 100%-ной активации ко-стимуляцию соединением Примера 40 (3 мкМ) вместе с антителом против CD3 и антителом против CD28.

30

8. Анализ продуцирования pERK CD8 Т-клетками человека

Замороженные наивные CD8 Т-клетки человека размораживали в среде AIM-V, инкубировали в течение 2 часов при 37°C, и определяли концентрацию

клеток. Позитивные CD8 Т-клетки добавляли в 384-луночный планшет для культур тканей в количестве 20000 клеток на лунку в среде AIM-V. В каждую лунку добавляли по одному соединению, затем добавляли связанные со сферическими гранулами моноклональные антитела (mAb) против CD3 и против CD28 человека до конечной концентрации 0,3 мкг/мл. Клетки инкубировали в течение 10 минут при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления буфера для лизиса из набора AlphaLISA Surefire Kit. (Perkin Elmer, Catalog № ALSU-PERK-A). Лизаты (5 мкл на лунку) переносили в новый 384-луночный белый планшет для измерения активации pERK.

10 Значения EC₅₀ соединений определяли, принимая в качестве базового уровня совместную стимуляцию антителом против CD3 и антителом против CD28, а в качестве 100%-ной активации ко-стимуляцию соединением Примера 40 (3 мкМ) вместе с антителом против CD3 и антителом против CD28.

15 9.Анализ уровня IFN-γ в цельной крови человека

Цельную венозную кровь человека, полученную от здоровых доноров (22,5 мкл в лунку), предварительно обрабатывали соединениями в течение одного часа при 37°C во влажном инкубаторе в атмосфере 95% воздух/5% CO₂. Кровь стимулировали путем добавления 2,5 мкл моноклональных антител (mAb) против CD3 и против CD28 человека до конечной концентрации 1 мкг/мл каждого из антител и инкубации в течение 24 часов при 37°C. Уровень IFN-γ в супернатантах измеряли с использованием AlphaLISA Kit (Catalog № AL217).

25 Значения EC₅₀ соединений определяли, принимая в качестве базового уровня совместную стимуляцию антителом против CD3 и антителом против CD28, а в качестве 100%-ной активации ко-стимуляцию соединением Примера 40 (3 мкМ) вместе с антителом против CD3 и антителом против CD28.

Таблица 1

Значения активности ИК₅₀ в *in vitro* анализе ингибирования DGK

ПРИМЕР No,	DGK α LIPGLO ИК ₅₀ (мкМ)	DGK ζ LIPGLO ИК ₅₀ (мкМ)	DGK α ИК ₅₀ (мкМ)	DGK ζ ИК ₅₀ (мкМ)
2	-	-	0,049	>240
3	3,8	2,3	2,1	>240

6	-	-	6,5	>240
7	-	-	0,5	120
8	0,41	5,4	0,16	20
9	-	-	3,8	>240
10	0,31	3,9	0,12	23
11	1,8	1,8	0,45	4
12	-	-	1	>81
13	5,4	-	9,5	>240
14	4,7	3,2	1,2	>240
15	-	-	0,55	58
16	4,3	27	6,4	>240
17	3,5	9,4	0,93	180
18	-	-	0,96	2,5
19	-	-	13	19
20	-	-	3,3	4,3
21	-	-	22	94
22	-	-	0,07	>81
23	1,9	13	0,61	>240
24	0,15	90	0,034	>240
25	-	-	0,041	>81
26	6,7	18	4,3	85
27	0,11	>240	0,11	>240
28	-	-	1,3	>81
29	-	-	0,57	>240
30	-	-	1,8	140
31	-	-	1,2	>240
32	-	-	0,19	9,4
33	1,7	1,7	0,75	7,6
34	0,29	3,4	0,18	23
35	0,99	81	0,14	>240
36	6,8	18	1,4	68
37	-	-	1,8	38
39	-	-	50	>240
40	3,4	0,21	1,9	1,3
43	-	-	0,037	6,3
44	0,37	1,3	0,23	8,9
45	0,39	6,8	0,1	36
46	-	-	8,5	2,7
47	-	-	1,8	>81
48	3,9	4,5	>240	>240
49	-	-	0,18	>240
50	2,1	5,7	0,99	39
51	0,33	4,7	0,18	56

52	-	-	7,8	150
53	-	-	1,5	16
54	3,1	1,3	0,82	7,3
55	0,19	1,8	-	-
57	-	-	1,6	110
58	-	-	0,25	19
60	-	-	32	>240
61	-	-	4,4	2,2
64	-	-	2,7	14
65	0,51	3,7	0,29	20
66	0,23	1,7	0,084	13
67	4,8	12	0,13	13
68	-	-	4	23
69	-	-	1,3	13
70	-	-	0,13	3,3
73	-	-	0,9	2,1
75	-	-	2,6	130
76	-	-	5,5	2,5
78	-	-	12	>240
79	-	-	81	>81
85	-	-	7,6	0,77
89	-	-	41	>240
90	>240	15	82	190
95	-	-	>240	>240
96	-	-	87	53
98	-	-	6,7	4,4
99	0,72	0,04	0,41	0,67
101	-	-	15	27
103	6,1	0,99	-	-
104	0,74	0,78	-	-
105	-	-	0,58	2,5
106	-	-	0,96	2
114	-	-	120	100
115	-	-	220	>240
116	-	-	>240	>240
117	-	-	46	21
118	1,3	0,061	4,2	0,23
119	-	-	0,97	0,19
120	-	-	18	0,>81
121	6,4	0,055	1,9	0,18
122	-	-	1	0,72
123	-	-	2,3	3
124	0,75	0,16	0,75	0,9

125	11	2,3	4,3	7,9
126	-	-	6,1	0,33
127	2,9	0,03	4,2	0,25
128	18	0,048	21	1,5
129	-	-	4,2	0,18
130	-	0,31	30	1,9
131	-	-	11	0,37
132	-	-	3,3	0,15
133	-	-	3,3	0,14
134	-	-	31	4,2
135	-	-	0,18	1,3
136	0,79	0,21	0,21	0,87
137	1,5	0,85	0,28	4,8
138	-	-	32	0,73
139	-	-	0,41	0,91
140	2,7	0,13	0,64	0,6
141	0,58	1,4	0,27	8,9
143	3,4	1,1	1,3	4,2
144	-	-	0,53	7,9
145	-	-	30	2,3
146	-	-	>240	36
147	-	-	76	3,6
148	-	-	15	28
149	-	-	47	86
150	-	-	73	88
151	7,3	3,1	38	27
152	-	-	150	3,9
153	-	-	180	76
154	81	72	45	>240
155	71	63	24	230
156	-	-	170	140
157	-	-	53	26
158	-	-	>240	>240
159	-	-	120	>240
160	-	-	180	160
161	-	-	>240	>81
162	-	-	160	>240
163	110	110	>240	>240
164	81	59	>240	>240
165	2,8	4,1	3,4	92
166	210	230	-	-
176	>240	27	-	-
177	>240	9,7	-	-

183	>240	21	52	>240
186	-	-	>240	>240
189	-	-	130	>240
190	-	-	58	>240
192	0,048	8,1	0,084	>240
193	0,089	6,5	0,22	>240
194	0,18	8,3	0,076	62
195	1,7	98	0,22	>240
196	2,7	43	4	>240
198	-	-	0,074	150
199	-	-	0,48	>240
200	-	-	24	>240
202	-	-	31	12
211	-	-	0,25	>240
212	-	-	2,2	>240
213	-	-	3,1	>240
214	-	-	3,1	>81
215	-	-	4,1	>81
216	1,2	4,8	1,4	54
217	1,3	1,4	2,3	4,5
218	1,5	5,1	0,69	>81
220	-	-	1,7	89
221	3,4	18	0,74	>240
222	-	-	0,083	-
223	9,9	0,62	1,9	3,2
224	0,14	20	0,54	>240
225	0,82	1,3	0,39	14
226	3,9	10	1,6	70
227	230	11	>240	>240
228	>240	9,7	-	>240
229	>240	11	14	14
230	-	-	8,8	>240
231	-	-	170	>240
232	-	-	150	>240
233	3	6,6	8,4	>240
234	-	-	16	-
239	9,9	51	11	>240
244	-	-	32	>81
250	5,1	>240	-	-
251	>240	9	-	-
252	>240	200	-	-
253	40	7,4	-	-
254	1,7	16	-	-

255	1,4	21	-	-
256	2,7	10	-	-
258	1,6	5,3	0,43	26
259	0,49	4	0,42	55
260	1,6	5,3	0,35	-
261	0,71	10	0,43	>240
262	-	-	0,52	>240
263	0,22	5,2	0,084	14
264	-	-	0,62	>240
265	-	-	0,034	36
266	0,022	11	0,027	>240
267	-	-	0,31	>240
268	-	-	0,68	120
269	0,21	2,8	0,052	26
270	-	-	0,19	>240
271	-	-	1,1	110
272	2,3	10	1,5	>240
273	0,082	7,8	0,018	69
274	1,6	5,4	0,67	30
275	0,77	10	0,3	58
276	-	-	0,012	>240
277	1,7	13	0,75	45
278	-	-	0,35	>81
279	0,81	5,8	0,38	56
280	-	-	0,076	>240
281	2	9,9	0,39	49
282	-	-	0,22	>240
283	0,21	3	0,12	27
284	-	-	1	>240
285	-	-	0,91	>240
286	-	-	1,2	140
287	18	29	2,1	>240
288	0,033	2,3	0,037	>240
289	-	-	0,25	>81
290	-	-	2,2	>240
291	-	-	0,33	>81
292	0,48	2,4	0,27	25
293	0,6	6	0,27	58
294	-	-	0,11	>240
295	0,16	6,9	0,13	55
296	-	-	0,98	150
297	-	-	0,89	>240
298	-	-	0,83	27

299	-	-	0,57	>240
300	24	98	2	>240
301	-	-	0,068	>240
302	-	-	0,61	>81
303	-	-	0,9	>240
304	0,61	5,8	0,33	68
305	0,49	7,5	0,13	62
306	-	-	0,2	>240
307	-	-	1,8	>81
308	0,95	13	0,19	-
310	-	-	0,97	>240
312	0,22	16	0,12	>240
313	17	62	1,5	>81
314	-	-	0,17	82
315	-	-	1,1	>240
315	>240	1,6	>240	>240
316	0,25	>240	0,4	>240
317	-	-	0,16	34
318	-	-	0,85	140
319	-	-	0,55	220
320	-	-	0,89	>240
321	0,34	12	0,16	>240
322	-	-	2,8	>240
323	1,2	27	0,14	11
324	-	-	0,19	>240
326	-	-	1,9	>240
327	-	-	0,66	140
328	-	-	1	120
329	5,6	49	0,56	30
330	-	-	3,7	>240
331	-	-	0,49	>240
332	2,5	6,5	1,1	67
333	-	-	5	230
334	1,7	27	-	-
335	1,9	18	2,7	>240
337	-	-	0,065	>81
338	5,1	66	1,1	>240
339	-	-	0,57	>240
340	3,4	17	4,2	>240
341	-	-	0,32	>240
342	-	-	28	>240
343	-	-	0,068	>81
344	-	-	0,4	>240

345	-	-	4,6	>240
346	-	-	5,3	>240
347	2,6	-	-	-
348	-	-	0,22	140
349	1,3	32	-	-
350	-	-	1,2	>81
351	-	-	0,36	190
352	-	-	0,7	>81
353	-	-	0,065	>240
354	-	-	0,11	>240
355	-	-	7,1	>240
356	-	-	0,3	>240
357	0,085	47	0,028	>240
358	>240	>240	-	-
359	-	-	19	>240
360	-	-	48	>240
362	-	-	0,069	>240
363	-	-	0,15	>240
364	-	-	1,1	>240
365	-	-	3,5	190
366	-	-	1,3	160
367	-	-	0,22	>240
368	-	-	0,4	>240
369	-	-	0,16	>240
370	-	-	0,17	>240
371	-	-	0,23	170
372	0,078	8,8	0,033	60
373	-	-	2,5	100
375	-	-	1,6	>240
377	>240	130	-	-
378	2,2	>240	-	-
379	-	-	0,38	>240
380	-	-	0,83	>240
381	0,073	27	0,018	>240
382	0,76	>240	-	-
383	0,22	>240	-	-
385	-	-	0,35	150
386	0,26	6,7	0,15	190
387	-	-	0,0041	>240
387	0,27	1,6	0,46	>240
388	0,051	130	0,053	>240
389	1,4	9,4	0,85	130
390	-	-	0,87	>240

391	1,8	2,1	0,26	36
392	>240	2,3	-	-
393	9	>240	-	-
394	3,9	1,2	-	-
395	14	3	-	-
396	21	5,8	-	-
397	16	13	-	-
398	0,097	-	-	-
398	0,21	>240	-	-
398	1,7	49	-	-
399	6,4	0,16	-	-
400	5,4	2,1	-	-
401	81	7,6	-	-
402	160	3,5	-	-
403	26	5,7	-	-
404	4,9	3,9	-	63
405	0,56	0,86	-	-
406	13	3,1	-	-
407	0,96	0,45	-	-
408	9	1,1	-	-
409	>240	0,95	-	-
410	5,4	2,2	-	-
411	4,9	1,4	-	-
412	1,8	0,6	-	-
413	3,3	0,97	-	-
414	9	1,5	-	-
415	0,65	0,66	-	-
416	4,8	0,91	-	-
417	-	-	0,25	>240
419	49	15	81	>81
421	-	-	69	>240
422	-	-	1,4	>240
423	2,2	33	1,4	>81
424	1,4	27	0,77	>240
425	20	>240	1,8	>240
426	170	>240	-	-
427	-	-	150	>240
428	10	5,2	-	-
429	1,8	9,4	-	-
430	1,9	3	-	-
431	9	9	-	-
432	>240	5,4	-	-

Таблица 2

Значения активности ИК₅₀ в анализе продуцирования ИЛ-2 клетками Раджи и CD4
Т-клетками

ПРИМЕР №	РАЛ ИК ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	РАЛ ИК ₅₀ (мкМ)
2	0,20	233	0,48
3	0,31	234	0,13
6	0,82	239	3,6
7	0,075	244	0,69
8	0,091	258	0,0053
9	>100	259	0,016
10	0,0030	260	0,018
13	>100	261	0,021
14	0,026	262	0,028
16	0,021	263	0,035
18	0,023	264	0,036
19	>100	265	0,039
20	>100	266	0,041
21	0,41	267	0,048
23	0,041	268	0,051
24	0,012	269	0,057
26	0,14	270	0,059
27	0,057	271	0,061
29	2,3	272	0,064
30	1,1	273	0,064
31	1,8	275	0,073
33	0,018	276	0,079
34	0,035	277	0,079
35	0,21	278	0,087
39	0,64	279	0,092
40	0,037	280	0,092
45	0,062	281	0,093
46	0,13	282	0,094

47	>100	283	0,094
50	0,039	284	0,098
51	0,0052	285	0,10
52	0,056	286	0,10
53	0,043	287	0,10
54	0,063	288	0,10
55	0,038	289	0,11
57	0,14	290	0,11
58	0,028	291	0,11
60	1,6	292	0,11
61	0,056	293	0,11
64	55	294	0,14
65	0,0055	295	0,14
66	0,048	296	0,15
67	0,0066	297	0,16
68	0,052	298	0,16
69	>100	299	0,16
70	0,0089	300	0,16
73	0,026	301	0,17
75	0,14	302	0,18
76	0,067	303	0,18
78	>100	304	0,19
79	0,067	305	0,21
85	0,1	306	0,21
89	2,8	307	0,21
90	0,63	308	0,21
95	1,1	310	0,22
96	0,36	312	0,24
98	0,13	313	0,25
99	0,0094	314	0,25
101	0,19	315	0,25
103	0,40	316	0,41
104	0,44	317	0,29

106	0,0024	318	0,29
115	3,8	319	0,30
116	0,17	320	0,30
117	0,77	321	0,31
118	0,018	322	0,32
122	0,011	323	0,34
125	0,023	324	0,35
127	0,0064	326	0,38
128	0,10	327	0,43
130	0,019	328	0,44
138	>100	329	0,47
140	0,006	330	0,50
144	0,02	331	0,52
146	>100	332	0,53
147	0,30	333	0,54
149	0,064	334	0,54
150	0,51	335	0,54
151	0,88	337	0,55
152	0,15	338	0,58
153	0,71	339	0,65
154	0,88	340	0,69
155	1,6	341	0,73
156	>100	342	0,79
157	0,22	343	0,81
159	2,0	344	0,82
160	2,9	345	0,99
161	5,7	346	1,1
163	2,1	347	1,2
164	2,6	348	1,3
163	0,22	349	1,4
166	3,8	350	1,5
176	3,0	351	1,5
183	3,2	352	1,6

186	3,0	353	1,9
189	7,3	354	2,5
190	4,2	355	2,8
192	0,20	356	3,0
193	0,13	357	5,0
194	0,44	358	6,5
195	0,12	359	8,0
196	2,1	360	9,6
198	0,50	362	>100
199	0,38	363	>100
200	1,6	364	>100
201	22	365	>100
202	0,40	366	>100
213	0,71	367	>100
214	0,55	368	>100
215	0,48	369	>100
216	0,064	370	>100
217	0,067	371	>100
218	0,093	372	>100
220	0,063	373	>100
221	0,33	375	>100
222	0,068	417	0,15
223	0,042	421	2,8
225	0,07	422	>100
226	0,084	423	>100
227	1,5	424	>100
228	0,11	425	>100
229	0,12	274	0,072
230	3,6	419	0,29
231	3,0	426	20
232	1,1	427	2,4

Таблица 3

Значения ИК₅₀ в анализе с использованием AP1-люциферазного репортера

ПРИМЕР №	AP1- люциферазный репортер ИК ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	AP1-люциферазный репортер ИК ₅₀ (мкМ)
11	0,08	136	0,23
12	0,58	137	0,19
13	1,3	138	0,66
15	1,82	139	0,13
17	0,35	141	0,24
19	0,83	145	0,57
20	0,4	146	1,87
22	1,53	148	0,87
25	1,15	156	10
28	4,45	158	4,59
32	0,36	162	4,81
36	1,6	188	10
37	2,83	211	0,52
43	0,4	212	1,14
44	0,35	362	8,37
47	2,55	363	10
48	2,16	364	1,57
69	0,51	365	2,22
78	0,14	372	0,14
113	0,58	373	0,26
114	4,12	374	7,93
120	1,3	376	10
121	0,34	379	7,84
123	0	381	0,19
124	0,1	384	0,18
126	0	385	0,06
129	0	386	0,05
131	0,5	389	0,65

132	0,08	390	0,8
133	0,28	391	0,07
134	0,6	422	3,49
135	0,34	423	1,88
136	0,23	424	10

Таблица 4

Значения ИК₅₀ в анализе с использованием DGKAP1-люциферазного репортера

ПРИМЕР №	DGKAP1-люциферазный репортер ИК ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	DGKAP1-люциферазный репортер ИК ₅₀ (мкМ)
17	1,33	364	10
49	1,7	365	10
124	0,57	377	10
129	0,87	378	10
143	1,28	382	10
156	10	383	10
158	10	387А	10
162	10	387	3,33
177	10	388	3,33
224	10	415	0,42
315	10	-	-

5

Таблица 5

Нормализованные значения активности ЕС₅₀ в анализе CD8 GLO

ПРИМЕР №	CD8 GLO Нормализованный ЕС ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	CD8 GLO Нормализованный ЕС ₅₀ (мкМ)
32	0,18	377	10
49	0,17	378	1,74
124	0,02	382	1,79
129	0,06	383	0,06
141	0,01	387А	10

143	0,01	387	0,18
156	0,14	388	0,48
158	0,92	405	0,02
162	10	412	0,3
177	10	415	0,02
224	4,28	425	0,19
315	1,26	-	-

Таблица 6

Нормализованные значения активности EC₅₀ в анализе HuCD8 INFG

ПРИМЕР №	HuCD8 INFG Нормализованный EC ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	HuCD8 INFG Нормализованный EC ₅₀ (мкМ)
13	10	398В	5,97
17	0,52	398В	0,6
44	0,18	399	0,02
124	0,01	400	0,05
137	0,04	401	10
141	0,03	402	1,78
143	0,09	403	1,49
251	0,58	406	0,41
252	10	407	0,12
253	2,51	408	0
256	0,24	410	0,09
381	0,07	411	0,02
386	0,96	414	0,16
392	0,23	416	0,03
393	0,17	423	0,46
394	0,01	413	0,04
395	0,09	428	0,03
396	2,66	429	0,08
397	4,47	430	0,3
398	1,21	432	0,06

Таблица 7

Значения активности ИК₅₀ в анализе huCD8 pERK

ПРИМЕР №	HuCD8 pERK ИК ₅₀ (мкМ)
124	0,36
143	0,06

5

Таблица 8

Значения активности агонистов ЕС₅₀ в анализе INF-γ цельной крови

ПРИМЕР №	INF-γ цельной крови ЕС ₅₀ (мкМ) агонистов
17	0,67
124	0,14
145	1,33

Таблица 9

Нормализованные значения активности агонистов ЕС₅₀ в анализе INF-γ цельной
крови

10

ПРИМЕР №	INF-γ цельной крови Нормализованный ЕС ₅₀ (мкМ) агонистов	ПРИМЕР №	INF-γ цельной крови Нормализованный ЕС ₅₀ (мкМ) агонистов
13	5	372	5
17	1,15	386	1,24
44	0,9	391	3,5
121	0,55	406	2,19
124	0,1	407	0,78
136	1,16	412	3,01
137	5	423	10
145	1,87	425	10

Таблица 10

Нормализованные значения активности агонистов EC₅₀ в анализе INF- γ цельной крови

ПРИМЕР №	msCTL INF- γ ИК ₅₀ (мкМ)	ПРИМЕР №	msCTL INF- γ ИК ₅₀ (мкМ)
13	0,64	378	10
17	0,19	381	0,7
36	10	383	10
44	0,13	385	4,09
48	10	386	0,59
121	0,05	389	5,05
124	0,04	391	0,73
133	0,06	392	1,85
134	1,14	399	0,41
136	0,09	404	9,84
137	0,23	406	0,16
141	0,29	407	0,04
143	1,41	412	0,36
145	0,46	415	10
177	10	423	0,7
224	10	424	10
362	10	425	2,98
372	2,55	428	0,59

5 В таблице 1 приведены значения активности ИК₅₀, полученные в анализе *in vitro* ингибирования DGK с использованием DGK α - и DGK ζ -содержащих липосом (LIPGLO-анализ) и детергент/липидных мицелл. Соединения по настоящему изобретению, приведенные в Примерах 2-3, 6-37, 39-40, 43-55, 57-58, 60-61, 64-70, 73, 75-76, 78-79, 85, 89-90, 95-96, 98-99, 101, 103-106, 114-115, 117-141, 143-157, 10 159-160, 162-166, 176-177, 183, 189-190, 192-200, 202, 211-218, 220-234, 239, 244, 250-256, 258-308, 310, 312-324, 326-335, 337-357, 359-360, 362-373, 375, 377-383, 385-417, 419 и 421-432, имели значение ИК₅₀ <240 мкМ в одном, или более, из

LIPGLO-анализов DGK α и DGK ζ и анализов DGK α и DGK ζ , что указывало на ингибирование одного из ферментов DGK α и DGK ζ или обоих.

Соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью по отношению к одному из ферментов DGK α и DGK ζ или обоим, и поэтому их можно применять для лечения заболеваний, ассоциированных с ингибированием активности DGK α и DGK ζ .

Нуклеотидная последовательность, кодирующая hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

```

10  1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
    51   AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
   101  TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTTGGGTAC
   151  GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
   201  CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTCATC CTTTGAGACT GGTCAC TGCT
15  251  TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
   301  TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCCG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
   351  CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
   401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
   451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
20  501  TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
   551  GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
   601  AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCC CAGAGGTTCC CCAGACCAGT
   651  CTA CTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTTG TCTTGGCAA CAGGGACTGA
   701  GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTACAG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
25  751  CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC STATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
   801  CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
   851  GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
   901  GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
   951  TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
30 1001  TCTATCCCAG TGTCCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
   1051 AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
   1101 GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
   1151 AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
   1201 TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
35 1251  GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
   1301 GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
   1351 CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
   1401 GGCTCGATGC СТААГАТGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
   1451 AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
40 1501  TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAAGTAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
   1551 CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
   1601 CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
   1651 AGAATGAAGA ACAAGCTATG GТАCTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
   1701 CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
45 1751  GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
   1801 AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
   1851 ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA

```

1901 AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
 1951 GACAAGAGAC TGGAAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
 2001 AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
 2051 AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
 5 2101 CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
 2151 GCCCATGCTC ATGGGCCAC CCCCCGCTC CACCAATTTT TTTGGCTTCT
 2201 TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
 2251 CACTGA
 (SEQ ID NO: 1)

10

Аминокислотная последовательность hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

0001 MAKERGLISP SDFALQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060
 0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CYFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
 0121 LYDTRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
 15 0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFRPVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
 0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
 0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPRKNSKT SQKTMDDLNL 0360
 0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LNPRQVFNLL KDGPEIGLRL 0420
 0421 FKDVPSRIL VCGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLARC LRWGGGYEGQ 0480
 20 0481 NLAKILKDLE MSKVHMDRW SVEVIPQOTE EKSDPVPFQI INNYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540
 0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDLS NLSLEGI AVL 0600
 0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660
 0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHIT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPML 0720
 0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHNNHH H 0751
 25 (SEQ ID NO: 2)

Нуклеотидная последовательность, кодирующая hDGK ζ -(M1-A928)-transcript variant-2 Ct-TVMV-His:

1 ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCAGAGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
 30 51 GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
 101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAAGCGGC GCTTCCC GGG GCTGCGGCTC
 151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
 201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCCTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
 251 GGAGTACAGT GGA CTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
 35 301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGA CTCTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
 351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGC GCAGCCT
 401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
 451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
 501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
 40 551 AGTGTGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
 601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATAACCACAG
 651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
 701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
 751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
 45 801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
 851 TCATCATCAG GCCCACCCCT TCCCGCTCA TGAAGCCCT GCTGGTGTTT
 901 GTGAACCCCA AGAGTGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
 951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
 1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
 50 1051 GCGTGGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
 1101 GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG

1151 GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
 1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
 1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCAGAGGCA GGGCCTGAGG
 1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
 5 1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
 1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTC AACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
 1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
 1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGA CTCCCAA
 1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTCCTGAAC ATCCCCAGGT
 10 1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
 1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
 1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
 1751 AGTGTGCGGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
 1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
 15 1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
 1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
 1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
 2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
 2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
 20 2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAAGTGTCCC CCAAGTGGTG
 2151 CTTCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
 2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
 2251 CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
 2301 CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
 25 2351 AAGGGGATGC TGCACCCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
 2401 AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
 2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
 2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCAGAG
 2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
 30 2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
 2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGA GCGGGCTGAG
 2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
 2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
 2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
 35 (SEQ ID NO: 3)

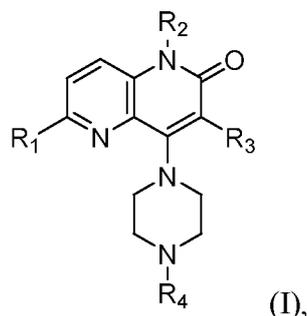
Аминокислотная последовательность hDGK ζ -(M1-A928)-transcript variant-2 Ct-
TVMV-His:

0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
 40 0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
 0121 MLQKSVSRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHVHRRR 0180
 0181 QDGRCHRCKG GFQKFTFHS KEIVAIKSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
 0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIRPTP SPLMKPLLVF 0300
 0301 VNPKSGGNQG AKIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKALEM YRKVHNLRL ACGGDGTGVG 0360
 45 0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVS KILSHVE EGNVQLDRW 0420
 0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
 0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYAGTMP 0540
 0541 WGHPEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAI PVQV 0600
 0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
 50 0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
 0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPPTSP LPTSPCSPTP 0780
 0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDQV 0840
 0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTFRQRAE 0900

0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945
(SEQ ID NO: 4)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



или его соль, где

5 R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₃ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил) или -NR_aC(O)NR_a(C₁₋₄ алкил);

каждый R_a независимо представляет собой H или C₁₋₂ алкил;

10 R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ цианоалкил, C₁₋₄ фторалкил, C₂₋₄ алкенил, -(CH₂)₁₋₃CH=CF₂, C₃₋₅ алкинил, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ алкил), -(CH₂)₁₋₃R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b или -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b;

15 R_b представляет собой C₃₋₆ циклоалкил или диоксанил, каждый из которых имеет от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, -CN, -CH₃ и -OCH₃;

R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ фторалкил, -NO₂, -C(O)(C₁₋₃ алкил), -C(O)O(C₁₋₃ алкил) или -C(O)(C₁₋₃ фторалкил);

R₄ представляет собой:

20 (a) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси и -OCH₂CH=CH₂; или

(b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃) или C₃₋₆ циклоалкил, имеющий в качестве заместителя фторфенил;

25 R_x представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₃ гидроксилалкил, C₁₋₂ аминоалкил, C₃₋₆ циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH;

R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридилил, пиримидинил или фенил, каждый из

которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₃ фторалкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ фторалкок-

си, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(цианопиридинил), -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃ алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃ алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил), -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)NR_aR_d и R_d;

каждый R_c независимо представляет собой H или C₁₋₂ алкил и

R_d представляет собой фенил, имеющий 0-1 заместитель, выбранный из Cl, -CH₃ и -OCH₃.

10

2. Соединение по п. 1, или его соль, в котором

R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₁₋₂ алкокси, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a или -NR_aC(O)O(C₁₋₄ алкил);

15 R₂ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ цианоалкил, C₁₋₃ фторалкил, C₂₋₃ алкенил, -CH₂CH₂CH=CF₂, C₃₋₄ алкинил, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)CH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₁₋₂R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b или -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b;

R_b представляет собой C₃₋₆ циклоалкил или диоксанил, каждый из которых имеет 0-1 заместитель, выбранный из F, -CN, -CH₃ и -OCH₃;

20 R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ алкил, C₁₋₂ фторалкил, -NO₂, -C(O)O(C₁₋₂ алкил) или -C(O)(C₁₋₂ фторалкил);

R₄ представляет собой:

(a) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCH₂CH=CH₂; или

(b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃) или циклопропил, имеющий в качестве заместителя фторфенил;

R_x представляет собой C₁₋₅ алкил, C₁₋₂ гидроксиалкил, C₁₋₂ аминоалкил, C₃₋₆ циклоалкил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH=CH₂ и -OCH₂C≡CH; и

30 R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, индолинил, нафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, пиримидинил или фенил, каждый из которых имеет от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₂ фторалкила, C₁₋₂ алкокси, C₁₋₂ фторал-

кок-

си, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (цианопиридинил), $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}$
 H_3 , $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ ал-
 кил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{фенил})$ и фенила.

5

3. Соединение по п. 1, или его соль, в котором

R_1 представляет собой H , Cl , Br , $-\text{CN}$, C_{1-2} ал-
 кил, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$
 или $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

10 R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2$
 CH_2OCH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$
 CH_3 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ (циклопропил) или $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (диоксанил);

R_3 представляет собой H , F , Cl , Br , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$
 15 или $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$;

R_4 представляет собой:

(а) 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 1 до 2 заместителей, независимо вы-
 бранных из F , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; или

(б) $-\text{CH}_2\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}_y$, $-\text{CHR}_x\text{R}_y$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ или
 20 циклопропил, имеющий в качестве заместителя фторфенил;

R_x представляет собой C_{1-2} ал-
 кил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, циклопропил, цик-
 лобутил, циклогексил или фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независи-
 мо выбранных из F , Cl , $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$; и

25 R_y представляет собой 1,3-бензодиазолил, индазолил, индолил, этил индолил, ин-
 долинил, нафталинил, гидроксинафталинил, оксоиндолинил, пиридинил, ме-
 токсипиридинил, пиримидинил или фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей,
 независимо выбранных из F , Cl ,
 Br , $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OC}$
 30 $\text{H}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (цианопиридинил), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}$
 $\text{HC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{фенил})$ и фе-
 нила.

4. Соединение по п. 1, или его соль, в котором R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_y$, $-\text{CHR}_x\text{R}_y$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_x$.

5. Соединение по п. 4, или его соль, в котором

- 5 R_x представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкила, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ и $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$; и
- R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (цианопиридинил), $-\text{NR}_c$ R_c , $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{фенил})$ и фенила.
- 10

6. Соединение по п. 1, или его соль, в котором

- 15 R_4 представляет собой $-\text{CHR}_x\text{R}_y$;
- R_x представляет собой фенил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH и $-\text{OCH}_3$; и
- R_y представляет собой фенил, имеющий от 0 до 3 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, Br, -OH, -CN, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (цианопиридинил), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{фенил})$ и фенила.
- 20

- 25 7. Соединение по п. 1, или его соль, в котором R_4 представляет собой 2,3-дигидро-1*H*-инденил, имеющий от 0 до 2 заместителей, независимо выбранных из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси и $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

- 30 8. Соединение по п. 1, или его соль, которое представляет собой: этил 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (1); 6-бром-4-(4-(2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (2); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (3); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-

- ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5-7); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (8-10); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (11); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (12-14); 6-бром-4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (15-17); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (18-20); 6-бром-4-[4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (21); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (22-24); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (25-27); 6-бром-4-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (28-30); 6-бром-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (31); 8-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (32-34); 6-бром-4-{4-[циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (35); 8-{4-[2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (36); 8-{4-[1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (37); 1-метил-4-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (38); 6-хлор-4-{4-[(4-фторфенил)[2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (39); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (40); 8-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (41); 8-(4-((2-

- гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (42); 8-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (43-45); 8-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (46); 8-(4-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (47); 8-(4-(2-гидрокси-2-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (48); 8-(4-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (49-51); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (52); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (53); 6-бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (54); 6-бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (55); 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (56-58); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-метокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (59-61); *трет*-бутил (8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (62); 6-амино-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (63); 6-бром-4-(4-(2-(дифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (64); 6-бром-4-(4-(2-гидрокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (65); 6-бром-4-(4-(2-гидрокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (66); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (67); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (68); 6-бром-4-(4-(2-гидрокси-4,6-диметилбензил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (69); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-

гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (70); 6-бром-4-(4-((2-фтор-4-метилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (71); 6-бром-4-(4-((2,4-диметилфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (72); 6-бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(*орто*-толил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (73); 6-бром-4-(4-((3-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (74-76); 6-бром-4-(4-((2-гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (77-79); 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (80-82); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-3-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (83-85); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-5-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (86); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (87); 5-((2-((4-(6-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-3-метилфеноксид)метил)никотинонитрил (88-90); 5-((2-((4-(6-бром-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-5-фторфеноксид)метил)никотинонитрил (91-93); 4-(4-((2-(аллилокси)-6-метилфенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (94-96); 8-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (97-99); 8-(4-((4-фторфенил) (2-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (100-102); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (103); 4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (104); 6-бром-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (105-107); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (113); 6-бром-4-(4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-

нафтиридин-3-карбонитрил (114-116); 6-бром-4-(4-(4-фторфенил)(2-
гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-(2-метоксиэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
нафтиридин-3-карбонитрил (117); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-
7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил
5 (118); 8-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-
нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил
(119-121); 8-(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-
5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (122); 8-(4-
((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-
10 6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (123-125); 8-(4-((4-фтор-2-
метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-
ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (126-128); 8-(4-((4-
фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-
ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (129-131); 8-(4-((4-
15 фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-
ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (132-134); 8-(4-(1-(4-
фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-
1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (135-137); 8-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-
1-ил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-
20 нафтиридин-2-карбонитрил (138); 8-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-
7-нитро-6-оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил
(139-141); 8-(4-(циклопропил(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-
оксо-5-(проп-2-ин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (142-144); 8-
(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-
25 нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (145); 8-(4-(6-метокси-
2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-
5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (146); 8-(4-(бис(4-
фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-
дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (147); 8-(4-(1-(4-
30 фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(2-метоксиэтил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-
1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (148-150); 5-(цианометил)-8-(4-(1-(4-
фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-
карбонитрил (151); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-
(цианометил)-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (152);

- 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(цианометил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (153); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (154); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (155); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-(6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (156); 6-бром-1-(цианометил)-4-(4-((4-фторфенил)(2-гидроксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (157); 6-бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-((4-фторфенил)(2-метоксифенил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (158-160); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-(циклопропилметил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (161); 6-бром-1-(циклопропилметил)-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (162-164); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (165); 1-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (166); 1-аллил-4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (176); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-бутил-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (177); 4-(4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-2-оксо-1,5-нафтиридин-1(2*H*)-ил)бутаннитрил (183); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (185); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (186); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-нитро-1-(4-оксопентил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (187); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)пропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (189); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-нитро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (190); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (191); 6-бром-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (192); 6-хлор-4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (193); 4-(4-(4-фтор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (194); 4-(4-(1-(2-(аллилокси)-4-

фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
нафтиридин-3-карбонитрил (195); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-
оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (196); 6-хлор-4-(4-(2-
гидроксибензил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
5 карбонитрил (198); 6-хлор-4-(4-(3-(этил(метил)амино)бензил)пиперазин-1-ил)-1-
метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (199); 4-(4-(7-
(аллилокси)-5-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-
2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (200); 6-хлор-4-(4-(5-фтор-7-
гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-
10 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (201); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-6-
этил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (202); 4-(4-
бензгидрилпиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
карбонитрил (204); 4-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-6-винил-1,2-
дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (208); 6-хлор-4-(4-
15 (циклогексил(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
нафтиридин-3-карбонитрил (209); 4-(4-(2-аминобензил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-
метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (211); *N*-(2-((4-(6-бром-
3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
ил)метил)фенил)метансульфонамид (212); *N*-(2-((4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-
20 оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)бензамид
(213); 1-(2-((4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-
ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-3-фенилмочевину (214); *N*-(2-((4-(6-бром-3-
циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-
ил)метил)фенил)ацетамид (215); 6-хлор-4-(4-(индолин-7-илметил)пиперазин-1-
25 ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (216); 8-(4-(бис(4-
фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-
2,7-дикарбонитрил (217); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-хлор-1-
метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (218); 6-хлор-4-(4-((2-
гидроксифенил)(фенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
30 нафтиридин-3-карбонитрил (219); 6-хлор-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-
ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
карбонитрил (220); 6-хлор-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-
оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (221); 6-хлор-4-(4-((4-фтор-2-
гидроксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-

- дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (222); 8-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (223); 3-бром-4-(4-(1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (224); 6-бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (225); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (226); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (227); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(2,2,2-трифторацетил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (228); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-2-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (229); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (230); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-*N,N*,5-триметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксамид (231); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (232); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (233); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (234); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ (235); 3-бром-4-(4-((1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (236); 6-бром-1-метил-4-(4-(нафталин-1-илметил)пиперазин-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (237); 4-(4-([1,1'-бифенил]-2-илметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил, ТФУ (238); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-3-бром-1,6-диметил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (239); метил 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоксилат (240); 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-7-циано-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбоновую кислоту (241); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (242); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-этил-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (243); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-(2-метоксиэтил)-3-нитро-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (244); 2-{4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил} ацетонитрил (245); этил 2-{4-[4-

- (дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-1-ил}ацетат (246); 4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-3-нитро-1-пропил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (248); 4-{4-[циклопропил(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (250); 4-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (251); 4-[4-(4-метоксибутан-2-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (252); 4-[4-(3,4-дигидро-2*H*-1-бензопиран-4-ил)пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (253); 4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (254); 4-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (255); 4-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (256); 4-{4-[(2-бром-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (258); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (259); 8-{4-[2-(4-фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (260); 4-{4-[(4-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (261); 4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (262); 8-{4-[(4-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (263); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (264); 8-(4-{[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (265); 6-бром-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (266); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (267); 4-{4-[(3-бром-2-

- гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (268); 8-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (269); 6-бром-4-(4-{[2-гидрокси-5-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (270); 6-бром-4-{4-[(2-бром-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (271); 6-хлор-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (272); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (273); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (274); 4-{4-[(5-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (275); 4-{4-[(4-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (276); 4-{4-[(5-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (277); 6-бром-4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (278); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (279); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (280); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (281); 6-бром-4-{4-[(5-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (282); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (283); *трет*-бутил *N*-(2-{[4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)карбамат (284); 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-(4-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (285); 4-{4-[(3-бром-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-

- диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (286); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (287); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (288); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (289); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (290); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (291); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (292); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (293); 6-бром-4-{4-[(2-фтор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (294); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (295); 4-{4-[(5-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (296); 6-бром-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (297); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (298); 6-бром-4-{4-[(2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (299); 6-бром-4-{4-[(2-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (300); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (301); 6-хлор-4-{4-[(3-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (302); 6-хлор-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (303); 6-бром-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (304); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-5-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-

- нафтиридин-3-карбонитрил (305); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (306); 6-хлор-4-{4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (307); 6-хлор-4-{4-[(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (308); 6-бром-4-{4-[(3-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (309); 6-хлор-4-{4-[(2,4-дихлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (310); 6-хлор-4-(4-{2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (311); 6-хлор-4-{4-[(5-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (312); 6-хлор-4-(4-{3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (313); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (314); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-2-метилпропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (315-316); 8-{4-[(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (317); 6-хлор-4-{4-[(2,5-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (318); 6-хлор-4-{4-[(3,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (319); 6-бром-4-{4-[(3,5-дифтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (320); 6-хлор-4-{4-[(3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (321); 6-хлор-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (322); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (323); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-5-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (324); 8-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-

дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (325); 6-хлор-4-{4-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (326); 6-хлор-4-{4-[(3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (327); 6-хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (328); 4-{4-[(3-фтор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (329); 6-хлор-4-{4-[(2,3-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (330); 6-хлор-4-{4-[(2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (331); 8-{4-[(4-хлор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (332); 6-бром-4-{4-[(1*H*-индазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (333); 4-{4-[(1-этил-1*H*-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (334); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (335); 6-хлор-4-{4-[(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (336); 4-{4-[(2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (337); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (338); 6-хлор-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (339); 6-хлор-4-{4-[(5-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (340); 6-хлор-4-{4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (341); 8-{4-[1-(4-фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (342); 4-(4-бензилпиперазин-1-ил)-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (343); 6-бром-4-{4-[(2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (344); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-5-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-

- нафтиридин-3-карбонитрил (345); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(2-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (346); 4-{4-[бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (347); 6-хлор-4-{4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (348); 4-{4-[(2-гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (349); 6-хлор-4-{4-[(2,4-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (350); 6-хлор-4-{4-[(3-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (351); 4-{4-[(2-гидрокси-3-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (352); 6-хлор-4-{4-[(3-гидрокси-4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (353); 6-хлор-4-{4-[(3-хлор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (354); 6-хлор-4-(4-{4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (355); 6-хлор-4-{4-[(4-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (356); 6-хлор-4-{4-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (357); 6-хлор-4-[4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (358); 4-{4-[(1*H*-1,3-бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (359); 4-{4-[(1*H*-1,3-бензодиазол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (360); 6-хлор-4-{4-[(4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (362); 8-{4-[(3-фтор-4-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (363); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-5-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (364); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метоксифенил)метил]пиперазин-1-

- ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (365); 6-бром-4-
 {4-[(3,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (366); 6-бром-4-{4-[(5-хлор-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 5 нафтиридин-3-карбонитрил (367); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-3-
 метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (368); 6-хлор-4-(4-{[2-гидрокси-5-
 (трифторметокси)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (369); 6-хлор-4-{4-[(5-хлор-2-
 10 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (370); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-
 метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (371); 6-бром-4-{4-[(2-гидрокси-4-
 метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-
 15 3-карбонитрил (372); 6-бром-4-{4-[(1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-
 метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (373); 6-бром-1-метил-
 2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-
 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (374); 6-хлор-4-(4-{[3-фтор-4-
 (трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 20 нафтиридин-3-карбонитрил (375); 6-хлор-1-метил-2-оксо-4-{4-[(2-оксо-2,3-
 дигидро-1*H*-индол-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-
 карбонитрил (376); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)-3,3-диметилбутил]пиперазин-1-
 ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (377-378); 6-
 хлор-4-{4-[(4-циано-2-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-
 25 дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (379); 6-бром-4-{4-[(3-бром-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (380); 6-хлор-4-(4-{[2-гидрокси-4-
 (трифторметокси)фенил]метил} пиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (381); 6-хлор-4-{4-[циклобутил(4-
 30 фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-
 3-карбонитрил (382-383); 4-{4-[(3-*трет*-бутил-2-
 гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-
 нафтиридин-3-карбонитрил (384); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(3-
 метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-

- карбонитрил (385); 6-хлор-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (386); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (387-388); 4-{4-[(3-хлор-2-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (389); 6-бром-4-{4-[(2-хлор-6-гидроксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (390); 6-хлор-4-{4-[(2-гидрокси-3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (391); 8-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (392); 4-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (393); 8-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (394); 4-{4-[бис(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (395); 4-{4-[(4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (396); 4-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (397); 4-{4-[1-(4-фторфенил)пропил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (398); 8-{4-[(S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (399); 8-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (400); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(пиримидин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (401); 4-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (402); 4-{4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (403); 5-метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (404); 8-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-

- 2,7-дикарбонитрил (405-407); 5-метил-8-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (408); 8-{4-[бис(4-фтор-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (409); 8-{4-[(4-фторфенил)(3-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (410); 8-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (411); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (412); 4-{4-[(4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (413); 8-{4-[(S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (414); 5-метил-8-{4-[(нафталин-1-ил)метил]пиперазин-1-ил}-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (415); 8-{4-[(4-фторфенил)(2-метокси-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (416); 6-хлор-4-{4-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (417); 8-{4-[(2-гидроксифенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (418); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (419); 6-хлор-4-{4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (420); 6-хлор-4-{4-[1-(4-фторфенил)циклопропил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (421); 6-хлор-4-{4-[(2,6-дифторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (422); 6-хлор-4-{4-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (423); 6-хлор-4-{4-[(4-циано-2-метоксифенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (424); 6-хлор-4-{4-[2-(4-фторфенил)пропан-2-ил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (425); 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-он (426); 4-{4-[бис(4-

фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-1,6-диметил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он (427); 6-бром-4-{4-[(S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (428); 6-бром-4-{4-[(4-хлорфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (429); 6-бром-4-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (430); 6-бром-1-метил-4-{4-[(4-метилфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (431) или 8-{4-[бис(4-фторфенил)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (432).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

15

10. Применение соединения по любому из пп. 1-8 для лечения рака или вирусных инфекций.

11. Применение по п. 10, отличающееся тем, что указанный рак выбран из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака почки, рака головы и шеи, лимфомы, лейкемии и меланомы.

12. Применение соединения по любому из пп. 1-8 для ингибирования активности по меньшей мере одной из диацилглицеринкиназ, выбранных из диацилглицеринкиназы альфа (DGK α) и диацилглицеринкиназы дзета (DGK ζ).

25