

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043061

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.20

(21) Номер заявки
202092901

(22) Дата подачи заявки
2019.06.26

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

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ НАФТИРИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Т-КЛЕТОК

(31) 62/690,439; 62/840,459

(32) 2018.06.27; 2019.04.30

(33) US

(43) 2021.06.04

(86) PCT/US2019/039135

(87) WO 2020/006018 2020.01.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

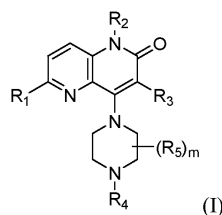
(72) Изобретатель:
Велапартти Упендер, Чупак Луис С.,
Дарне Четан Падмакар, Динг Мин,
Джентлз Роберт Г., Хуан Ячжун
(US), Камбле Манджуната Нараяна
Рао (IN), Мартин Скотт В. (US),
Маннури Раджу (IN), Макдоналд
Ивар М., Олсон Ричард Е. (US),

Рахаман Хасибур, Джалагам Прасада
Рао, Рой Саумья, Тонукунуру
Гопикишан, Велайя Сивасудар,
Варрьер Джайакумар Санкара (IN),
Чжэн Сяофань, Токарски Джон С.,
Дасгупта Бирешвар (US), Редди Кота
Ратнакар, Раджа Тирувенкадам (IN)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.
(RU)

(56) US-A1-2005124604
US-A1-2008139551
US-A1-2005266510
WO-A1-2017177037

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



или их соль, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и m определены в данном документе. Также раскрыты способы применения таких соединений для ингибирования активности одной или обеих диацилглицеринкиназы альфа (DGKα) и диацилглицеринкиназы дзета (DGKζ) и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения являются полезными при лечении вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

043061
B1

043061
B1

Перекрестная ссылка

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/690439, поданной 27 июня 2018 г., и предварительной заявке на патент США № 62/840459, поданной 30 апреля 2019 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Описание

Настоящее изобретение в общем относится к замещенным нафтиридиновым соединениям, которые активируют Т-клетки, способствуют пролиферации Т-клеток и/или проявляют противоопухолевую активность. В настоящем документе представлены замещенные нафтиридиновые соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по изобретению, которые полезны для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, и вирусных инфекций.

Уровень техники

Онкологические заболевания человека несут в себе многочисленные генетические и эпигенетические изменения, генерирующие неоантигены, потенциально распознаваемые иммунной системой (Sjoberg et al. (2006) *Science* 314:268-74). Адаптивная иммунная система, состоящая из Т- и В-лимфоцитов, обладает мощным противоопухолевым потенциалом с широкими возможностями и исключительной специфичностью для ответа на различные опухолевые антигены. Кроме того, иммунная система демонстрирует значительную пластичность и компонент памяти. Успешное применение всех этих возможностей адаптивной иммунной системы сделало бы иммунотерапию уникальной среди всех способов лечения рака. Однако, хотя на доклинических моделях и у пациентов наблюдается эндогенный иммунный ответ на рак, этот ответ является неэффективным, и диагностированные виды рака рассматриваются как "собственные" и пропускаются иммунной системой.

Обуславливая это состояние иммунологической толерантности, опухоли могут использовать несколько различных механизмов для активного разрушения противоопухолевого иммунитета. Эти механизмы включают дисфункциональную Т-клеточную сигнализацию (Mizoguchi et al., (1992) *Science* 258:1795-98), супрессивные регуляторные клетки (Facciabene et al., (2012) *Cancer Res.* 72:2162-71) и использование эндогенных "иммунных контрольных точек", которые служат для снижения интенсивности адаптивных иммунных ответов и защиты здоровых тканей от побочного повреждения опухолями, чтобы избежать уничтожения иммунной системой (Topalian et al., (2012) *Curr. Opin. Immunol.* 24:1-6; Mellman et al. (2011) *Nature* 480:480-489).

Диацилглицеринкиназы (DGK) представляют собой липидкиназы, которые опосредуют превращение диацилглицерина в фосфатидную кислоту, тем самым прекращая функции Т-клеток, передающиеся по пути передачи сигналов TCR. Таким образом, DGK служат в качестве внутриклеточных контрольных точек, и ожидается, что ингибирование DGK усилит Т-клеточные сигнальные пути и активацию Т-клеток. Подтверждающие доказательства включают нокаутные мышинные модели или DGK α , или DGK ζ , которые демонстрируют гиперчувствительный Т-клеточный фенотип и улучшенную противоопухолевую 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, было установлено, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты, выделенные у пациентов с почечно-клеточной карциномой человека, сверхэкспрессируют DGK α , что приводит к ингибированию функции Т-клеток (Prinz, P.U. et al., *J Immunology* (2012) 12:5990-6000). Таким образом, DGK α и DGK ζ , рассматриваются как мишени для иммунотерапии рака (Riese MJ 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).

Сохраняется потребность в соединениях, полезных в качестве ингибиторов одной или обеих DGK α и DGK ζ . Кроме того, сохраняется потребность в соединениях, применяемых в качестве ингибиторов одной из DGK α и DGK ζ , которые обладают селективностью по отношению к другим диацилглицеринкиназам, протеинкиназам и/или другим липидкиназам.

Соответственно, агент, который является безопасным и эффективным для восстановления активации Т-клеток, снижения антигенного порога, усиления противоопухолевой функции и/или преодоления ингибирующих действий одной или более эндогенных иммунных контрольных точек, таких как PD-1, LAG-3 и TGF β , будет важным дополнением для лечения пациентов с пролиферативными расстройствами, такими как рак, а также вирусными инфекциями.

Заявители обнаружили соединения, которые обладают активностью в качестве ингибиторов одной или обеих DGK α и DGK ζ . Кроме того, заявители обнаружили соединения, которые обладают активностью в качестве ингибиторов одной или обеих DGK α и DGK ζ и обладают избирательностью по отношению к другим диацилглицеринкиназам, протеинкиназам и/или другим липидкиназам. Эти соединения предложены для применения в качестве лекарственных препаратов с желаемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для их лекарственной

способности.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предложены замещенные нафтиридиновые соединения формулы (I), которые полезны в качестве ингибиторов DGK α , DGK ζ или как DGK α , так и DGK ζ , включая их соли и пролекарства.

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 нарушения, связанного с активностью DGK α , DGK ζ или как DGK α , так и DGK ζ , при этом способ включает введение пациенту-млекопитающему соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы и промежуточные соединения для получения соединений формулы (I) и/или их солей.

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

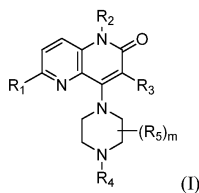
В настоящем изобретении также предложено применение соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак, и вирусных инфекций.

Соединения формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут применяться для терапии, профилактики или лечения вирусных инфекций и различных пролиферативных нарушений, таких как рак. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, полезны для лечения, предотвращения или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как вирусные инфекции и рак.

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

Подробное описание

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



или его соли, где

R₁ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}, C₃₋₄циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}, C₁₋₃алкокси, замещенный от 0 до 4 R_{1a}, -NR_aR_a, -S(O)_nR_c или -P(O)R_cR_c;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃ или -NR_aR_a;

каждый R_a независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил;

каждый R_c независимо представляет собой C₃₋₄циклоалкил или C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a};

R₂ представляет собой H, C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 4 R_{2a}, или C₃₋₄циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_{2a};

каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -O(C₁₋₂алкил), C₃₋₄циклоалкил, C₃₋₄алкенил, или C₃₋₄алкинил;

R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₃алкил, C₁₋₂фторалкил, C₃₋₄циклоалкил, C₃₋₄фторциклоалкил или -NO₂;

R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CH₂CH₂R_{4a}, -CH₂CHR_{4a}R_{4d}, -CHR_{4a}R_{4b} или -CR_{4a}R_{4b}R_{4c};

R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой:

(i) C₁₋₆алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, -SCH₃, C₁₋₃фторалкокси, -NR_aR_a, -S(O)₂R_c или -NR_aS(O)₂R_c;

(ii) C₃₋₆циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, C₁₋₄гидроксиалкила, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃алкил), C₁₋₄алкокси, -O(C₁₋₄гидроксиалкил), -O(CH)₁₋₃O(C₁₋₃алкил), C₁₋₃фторалкокси, -O(CH)₁₋₃NR_cR_c, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -C(O)(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил), -P(O)(C₁₋₃алкил)₂, -S(O)₂(C₁₋₃алкил), -O(CH₂)₁₋₂(C₃₋₆циклоалкил), -O(CH₂)₁₋₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиофенила, метилпиперидинила и R_a; или

(iii) C₁₋₄алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C₃₋₆циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -

$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, и C_{3-6} циклоалкила; или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероциклический, где каждый замещен от 0 до 3 R_f ; каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, =O, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероциклического, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, и $-\text{NR}_c\text{R}_c$; R_{4c} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -CN;

R_{4d} представляет собой $-\text{OCH}_3$;

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

R_d представляет собой фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, -CN, $-\text{CH}_3$, и $-\text{OCH}_3$;

каждый R_5 независимо представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g , фенил, замещенный от 0 до 4 R_g , оксадиазолил, замещенный от 0 до 4 R_g , пиридинил, замещенный от 0 до 4 R_g , $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (гетероциклический, замещенный от 0 до 4 R_g), $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_c\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{3-4}\text{циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(\text{C}_{3-4}\text{циклоалкил})$;

каждый R_g независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{алкил})$ или $-\text{NR}_c\text{R}_c$;

m имеет значения 1, 2 или 3; и

n имеет значения 0, 1 или 2.

Второй аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I) или его соли, где

R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , C_{1-3} алкокси, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ или $-\text{P}(\text{O})\text{R}_c\text{R}_c$;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{NR}_a\text{R}_a$;

каждый R_a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой C_{3-4} циклоалкил или C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} ;

R_2 представляет собой H, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{2a} , или C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_{2a} ;

каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, $-\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{алкил})$, C_{3-4} циклоалкил, C_{3-4} алкенил, или C_{3-4} алкинил;

R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{3-4} фторциклоалкил или $-\text{NO}_2$;

R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4d}$, $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$;

R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой:

(i) C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3} фторалкокси и $-\text{NR}_a\text{R}_a$;

(ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероциклический, фенил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, циклопропила, цианоциклопропила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, тетрагидропиридила, морфолинила, метилпиперидинила и R_d ; или

(iii) C_{1-4} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероциклического, арила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, и $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$;

или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероциклический, каждый замещенный от 0 до 3 R_f ;

каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероциклического, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, и $-\text{NR}_c\text{R}_c$;

R_{4c} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -CN;

R_{4d} представляет собой $-\text{OCH}_3$;

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

R_d представляет собой фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, $-\text{CH}_3$, и $-\text{OCH}_3$;

каждый R_5 независимо представляет собой $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g , фенил, замещенный от 0 до 4 R_g , пиридинил, замещенный от 0 до 4 R_g , $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{3-4}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_aR_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(C_{3-4}$ циклоалкил);

каждый R_g независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, или C_{1-3} фторалкокси;

m имеет значения 1, 2 или 3; и

n имеет значения 0, 1 или 2.

Третий аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I) или его соли, где

R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , C_{1-3} алкокси, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , $-\text{NR}_aR_a$, $-\text{S}(\text{O})_nR_e$ или $-\text{P}(\text{O})R_eR_e$;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{NR}_aR_a$;

каждый R_a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый R_e независимо представляет собой C_{3-4} циклоалкил или C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} ;

R_2 представляет собой H, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{2a} , или C_{3-4} циклоалкил,

замещенный от 0 до 4 R_{2a} ;

каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(C_{1-2}$ алкил), C_{3-4} циклоалкил, C_{3-4} алкенил, или C_{3-4} алкинил;

R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{3-4} фторциклоалкил или $-\text{NO}_2$;

R_4 представляет собой $-\text{CH}_2R_{4a}$, $-\text{CHR}_{4a}R_{4b}$ или $-\text{CR}_{4a}R_{4b}R_{4c}$;

R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой:

(i) C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3} фторалкокси и $-\text{NR}_aR_a$;

(ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_cR_c$, $-\text{NR}_aS(\text{O})_2(C_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_aC(\text{O})(C_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_aC(\text{O})\text{O}(C_{1-4}$ алкил), и R_a ; или

(iii) C_{1-4} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_cR_c$, $-\text{NR}_aS(\text{O})_2(C_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_aC(\text{O})(C_{1-3}$ алкил) и $-\text{NR}_aC(\text{O})\text{O}(C_{1-4}$ алкил);

или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f ;

каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_cR_c$, или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероцикла, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси и $-\text{NR}_cR_c$;

R_{4c} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и $-\text{CN}$;

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

R_d представляет собой фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, $-\text{CH}_3$ и $-\text{OCH}_3$;

каждый R_5 независимо представляет собой $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{2-4} алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g , C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g , фенил, замещенный от 0 до 4 R_g , пиридинил, замещенный от 0 до 4 R_g , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{1-4}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_{3-4}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_aR_a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a(C_{3-4}$ циклоалкил);

каждый R_g независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} фторалкокси;

m имеет значения 1, 2 или 3; и

n имеет значения 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где

R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , C_{1-3} алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , $-\text{NR}_aR_a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_3$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; где ка-

ждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl или -CN; каждый R_a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил; R_2 представляет собой H или C_{1-2} алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a} ; каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} алкил), циклопропил, C_{3-4} алкенил, или C_{3-4} алкинил; R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} алкил, -CF₃, циклопропил или -NO₂; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой:

(i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, -SCH₃, C_{1-3} фторалкокси, и -NR_aR_a;

(ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, -CH₂OH, -(CH₂)₁₋₂O(C_{1-2} алкил), C_{1-4} алкокси, -O(C_{1-4} гидроксиалкил), -O(CH)₁₋₂O(C_{1-2} алкил), C_{1-3} фторалкокси, -O(CH)₁₋₂NR_cR_c, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -C(O)(C_{1-4} алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} алкил), -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), -P(O)(C_{1-2} алкил)₂, -S(O)₂(C_{1-3} алкил), -O(CH₂)₁₋₂(C_{3-4} циклоалкил), -O(CH₂)₁₋₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазиола, тетрагидропиранила, морфолинила, тифенила, метилпиперидинила и R_d; или

(iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -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), и C_{3-4} циклоалкила; или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f, где каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, =O, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероцикла, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -NR_cR_c; R_{4c} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -CN; и каждый R₅ независимо представляет собой -CN, C_{1-5} алкил, замещенный от 0 до 4 R_g, C_{2-3} алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g, C_{2-3} алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g, C_{3-4} циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g, фенил, замещенный от 0 до 3 R_g, оксадиазолил, замещенный от 0 до 3 R_g, пиридинил, замещенный от 0 до 3 R_g, -(CH₂)₁₋₂(гетероцикл, замещенный от 0 до 4 R_g), -(CH₂)₁₋₂NR_cC(O)(C_{1-4} алкил), -(CH₂)₁₋₂NR_cC(O)O(C_{1-4} алкил), -(CH₂)₁₋₂NR_cS(O)₂(C_{1-4} алкил), -C(O)(C_{1-4} алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} алкил), -C(O)O(C_{3-4} циклоалкил), -C(O)NR_aR_a или -C(O)NR_a(C_{3-4} циклоалкил).

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}, циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, C_{1-3} алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, -NR_aR_a, -S(O)_nCH₃ или -P(O)(CH₃)₂; каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl или -CN; каждый R_a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил; каждый R_c независимо представляет собой C_{3-4} циклоалкил или C_{1-2} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}; R₂ представляет собой H или C_{1-2} алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a}; каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} алкил), циклопропил, C_{3-4} алкенил, или C_{3-4} алкинил; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} алкил, -CF₃, циклопропил или -NO₂; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой:

(i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C_{1-3} фторалкокси, C_{3-6} циклоалкил, и -NR_aR_a;

(ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, -CH₂OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -C(O)(C_{1-3} алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-3} алкил), -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), -S(O)₂(C_{1-3} алкил), циклопропила, цианоциклопропила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, тетрагидропиранила, морфолинила, метилпиперидинила и R_d; или

(iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C_{1-3} алкил), -NR_aC(O)(C_{1-3} алкил), и -NR_aC(O)O(C_{1-4} алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f, где каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероцикла, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -NR_cR_c; R_{4c} представляет собой

C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси, и -CN; и каждый R₅ независимо представляет собой -CN, C₁₋₅алкил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₂₋₃алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₂₋₃алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₃₋₄циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g, фенил, замещенный от 0 до 3 R_g, оксадиазолил, замещенный от 0 до 3 R_g, пиридинил, замещенный от 0 до 3 R_g, -C(O)(C₁₋₄алкил), -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)O(C₃₋₄циклоалкил), -C(O)NR_aR_a или -C(O)NR_a(C₃₋₄циклоалкил); m имеет значения 1, 2 или 3; и n имеет значения 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}, циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, C₁₋₃алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, -NR_aR_a, -S(O)_nCH₃ или -P(O)(CH₃)₂; каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl или -CN; каждый R_a независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил; каждый R_c независимо представляет собой C₃₋₄циклоалкил или C₁₋₂алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a}; R₂ представляет собой H или C₁₋₂алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a}; каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, -O(C₁₋₂алкил), циклопропил, C₃₋₄алкенил, или C₃₋₄алкинил; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂алкил, -CF₃, циклопропил или -NO₂; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C₁₋₄алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C₁₋₃фторалкокси, и -NR_aR_a; (ii) C₃₋₆циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, где каждый замещен от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, -CH₂OH, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил), и R_d; или (iii) C₁₋₃алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C₃₋₆циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₂фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₂фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), и -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f, где каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₂фторалкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₂фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, или циклическую группу, выбранную из C₃₋₆циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероцикла, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₂фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₂фторалкокси, и -NR_cR_c; R_{4c} представляет собой C₁₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C₁₋₂алкокси, C₁₋₂фторалкокси, и -CN; каждый R₅ независимо представляет собой -CN, C₁₋₅алкил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₂₋₃алкенил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₂₋₃алкинил, замещенный от 0 до 4 R_g, C₃₋₄циклоалкил, замещенный от 0 до 4 R_g, фенил, замещенный от 0 до 3 R_g, оксадиазолил, замещенный от 0 до 3 R_g, пиридинил, замещенный от 0 до 3 R_g, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₄алкил), -C(O)O(C₃₋₄циклоалкил), -C(O)NR_aR_a, или -C(O)NR_a(C₃₋₄циклоалкил); где каждый R_g независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃алкокси, или C₁₋₃фторалкокси; m имеет значения 1, 2 или 3; и n имеет значения 0, 1 или 2. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой H, Cl, Br, -CN или -OCH₃; R₂ представляет собой -CH₃; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, циклопропил или -NO₂; R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CH₂CH₂R_{4a}, -CH₂CHR_{4a}R_{4d} или -CHR_{4a}R_{4b}; R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидропиранил, хинолинил или нафтиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазолила, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила, фторфенила и метилпиперидинила; R_{4b} представляет собой: (i) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂CH₂OH, -CF₂CH₂OCH₃, -CH₂SCH₃, циклопропил, -CH₂(циклогексил) или -CH₂(циклопропил-оксадиазолил); или (ii) фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидропиранил, хинолинил или нафтиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH,

-CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазолила, тетрагидропиридила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила, фторфенила и метилпиперидинила; или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксотетрагидрофуранил или циклопропил, замещенный фторфенилом; каждый R₅ независимо представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHS(O)₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -CH₂(гидроксиазетидинил), -CH₂(морфолинил), -CH₂(метилпиперазинил), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)O(циклопропил), циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиперидинил; и m имеет значения 1 или 2. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой H, Br, -CN или -OCH₃; R₂ представляет собой -CH₃; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, циклопропил или -NO₂; R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CH₂CH₂R_{4a}, -CH₂CHR_{4a}R_{4d} или -CHR_{4a}R_{4b}; R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиранил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, хинолинил или нафтиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, циклопропила, цианоциклопропила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, тетрагидропиридила, морфолинила, фенила, фторфенила и метилпиперидинила; R_{4b} представляет собой: (i) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂(циклогексил) или циклопропил; или (ii) фенил, пиридинил, пиримидинил, пиранил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, хинолинил или нафтиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, циклопропила, цианоциклопропила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, тетрагидропиридила, морфолинила, фенила, фторфенила и метилпиперидинила; R_{4d} представляет собой -OCH₃; каждый R₅ независимо представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)O(циклопропил), циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиперидинил; и m имеет значения 1 или 2.

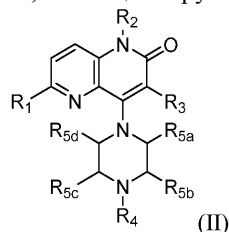
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₁ представляет собой H, Br, -CN или -OCH₃; R₂ представляет собой -CH₃; R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, циклопропил или -NO₂; R₄ представляет собой -CH₂R_{4a} или -CHR_{4a}R_{4b}; R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ и -OCF₃; R_{4b} представляет собой -CH₃, -C(CH₃)₃ или фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, -CH₃, и -CH₂OH; каждый R₅ независимо представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)O(циклопропил), циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиперидинил; и m имеет значения 1 или 2. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₅ независимо представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)O(циклопропил), циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиперидинил.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CD₂R_{4a} или -CH₂CH₂R_{4a}. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₄ представляет собой -CH₂R_{4a} или -CD₂R_{4a}. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, тетрагидропиранил, бензоксазинил, бензо[d][1,3]диоксолил, бензоксазинонил, индазолил, индолил или хинолинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, цианоциклопропила и фенила.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$, $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CH}_2\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4d}$. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, дигидробензофуранил, бензодиоксолил, изоксазол, нафтиридинил, хинолинил или тиазолил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, и циклопропила; R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, циклопропил, $-\text{CH}_2$ (циклогексил) или $-\text{CH}_2$ (циклопропил-оксадиазолил); и R_{4d} представляет собой $-\text{OCH}_3$. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CHR}_{4b}\text{CH}_2\text{R}_{4a}$. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазол, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазол, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазол, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидротиопиранил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2$ (циклопропил), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазиола, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила, фторфенила и метилпиперидинила.

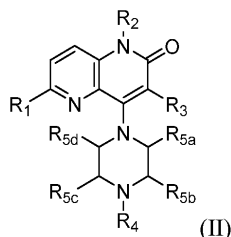
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CD}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$ или $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CD}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, где каждый замещен от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$ и $-\text{OCF}_3$; и R_{4b} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазол, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазол, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазол, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидротиопиранил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2$ (циклопропил), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (циклопропил), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ (морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазиола, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила, фторфенила и метилпиперидинила. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II)



где один, два или три R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой R_5 , и оставшиеся R_{5a} , R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой водород. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{циклопропил})$, циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиридинил.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II)



(II)

где (i) R_{5a} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, циклопропил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$ или фенил, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(ii) R_{5a} представляет собой циклопропил, R_{5b} представляет собой H, R_{5c} представляет собой циклопропил, и R_{5d} представляет собой H;

(iii) R_{5b} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{циклопропил})$ или метилоксадиазолил, и R_{5a} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(iv) R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или метилпиридинил, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5a} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(v) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

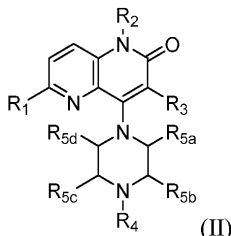
(vi) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCF}_2$, и R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(vii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{морфолинил})$, $-\text{CH}_2(\text{гидроксиазетидинил})$ или $-\text{CH}_2(\text{метилпиперазинил})$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

(viii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой Cl, $-\text{CN}$ или $-\text{OCH}_3$; R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$; и R_3 представляет собой H, F, Cl или $-\text{CN}$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II)



(II)

где (i) R_{5a} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, циклопропил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$ или фенил, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(ii) R_{5a} представляет собой циклопропил, R_{5b} представляет собой H, R_{5c} представляет собой циклопропил, и R_{5d} представляет собой H;

(iii) R_{5b} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{циклопропил})$ или метилоксадиазолил, и R_{5a} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(iv) R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5a} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(v) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(vi) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(vii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

(viii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где

(i) R_{5a} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, циклопропил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$ или фенил, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(ii) R_{5a} представляет собой циклопропил, R_{5b} представляет собой H, R_{5c} представляет собой циклопропил, и R_{5d} представляет собой H;

(iii) R_{5b} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклопропил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{циклопропил})$ или метилоксадиазолил, и R_{5a} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(iv) R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или метил-пиридилил, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5a} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(v) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

(vi) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых:

(i) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, циклопропил или фенил, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(ii) R_{5a} представляет собой циклопропил, R_{5b} представляет собой H, R_{5c} представляет собой циклопропил, и R_{5d} представляет собой H;

(iii) R_{5b} представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$, $-\text{CF}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{циклопропил})$ или метилоксадиазолил, и R_{5a} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(iv) R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или метил-пиридилил, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5a} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(v) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

(vi) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, имеющее структуру формулы (II), где R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где

R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-3} -алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , C_{1-3} -алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{CH}_3$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; и R_{1a} , R_a , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m, и n определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, C_{1-3} -алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , C_{1-3} -алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a} или $-\text{NR}_a\text{R}_a$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, циклопропил или $-\text{NR}_a\text{R}_a$; и каждый R_{1a} независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, Br, $-\text{CN}$ или $-\text{OCH}_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_2 пред-

ставляет собой H, C₁₋₃алкил, замещенный от 0 до 3 R_{2a}, или C₃₋₄циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R_{2a}; и R₁, R_{2a}, R₃, R₄, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₂ представляет собой H, C₁₋₂алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a}, или циклопропил, замещенный от 0 до 2 R_{2a}. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₂ представляет собой H или C₁₋₂алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a}. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₂ представляет собой -CH₃.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₃алкил, C₁₋₂фторалкил, C₃₋₄циклоалкил или -NO₂; и R₁, R₂, R₄, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂алкил, -CF₃, циклопропил или -NO₂. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, циклопропил или -NO₂. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₃ представляет собой H, F, Cl или -CN.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CHR_{4a}R_{4b} или -CR_{4a}R_{4b}R_{4c}; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C₁₋₄алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C₁₋₃фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C₃₋₆циклоалкил, гетероциклил, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, -CH₂OH, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил) и R_d; или (iii) C₁₋₃алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₂фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₂фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), и -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероциклил, каждый замещенный от 0 до 3 R_f; и R₁, R₂, R₃, R₅, R_a, R_c, R_d, R_f и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ и -OCF₃; и R_{4b} представляет собой C₁₋₃алкил или фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, -CH₃, и -CH₂OH.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C₁₋₆алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C₁₋₃фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C₃₋₆циклоалкил, от 5- до 14-членный гетероциклил, от 5- до 10-членный арил или от 5- до 10-членный гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, -CH₂OH, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил) и R_d; или (iii) C₁₋₄алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C₃₋₆циклоалкила, от 5- до 14-членного гетероциклила, от 5- до 10-членного арила или от 5- до 10-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), и -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероциклил, каждый замещенный от 0 до 3 R_f; и R₁, R₂, R₃, R₅, R_a, R_c, R_d, R_f и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C₁₋₆алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C₁₋₃фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C₃₋₆циклоалкил, от 5- до 6-членный гетероциклил, фенил, нафталенил, от 5- до 6-членный гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, -CH₂OH, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил), и R_d; или (iii) C₁₋₄алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C₃₋₆циклоалкила, от 5- до 6-членного гетероциклила, от 5- до 10-членного арила или от 5- до 6-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₃фторалкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C₁₋₃алкил), -NR_aC(O)(C₁₋₃алкил), и -NR_aC(O)O(C₁₋₄алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероциклил, каждый замещенный от 0 до 3 R_f.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CH₂R_{4a} или -CHR_{4a}R_{4b}; и R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b}

независимо представляют собой: (i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C_{1-3} фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, -CH₂OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -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) и R_d; или (iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C_{1-3} алкил), -NR_aC(O)(C_{1-3} алкил), и -NR_aC(O)O(C_{1-4} алкил); и R_a, R_c и R_d определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C_{1-3} фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C_{3-6} циклоалкил, от 5- до 6-членный гетероцикл, фенил, нафталенил, от 5- до 6-членный гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, -CH₂OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, и R_d; или (iii) C_{1-4} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, от 5- до 6-членного гетероцикла, от 5- до 10-членного арила или от 5- до 6-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными 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, и -NR_cR_c; и R_a, R_c и R_d определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ и -OCF₃; и R_{4b} представляет собой -CH₃, -C(CH₃)₃ или фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, -CH₃, и -CH₂OH.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}; и R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой: (i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C_{1-3} фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными 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, -NR_cR_c, и R_d; или (iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, и -NR_cR_c; и R_a, R_c и R_d определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ и -OCF₃.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CH₂R_{4a}, -CD₂R_{4a} или -CH₂CH₂R_{4a}; и R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R₄ представляет собой -CH₂R_{4a} или -CD₂R_{4a}. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, тетрагидропиридин, бензоксазинил, бензо[d][1,3]диоксолил, бензоксазинонил, индазол, индолил или хинолинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, цианоциклопропил и фенила. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R₄ представляет собой -CHR_{4a}R_{4b}; и R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₅ и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -OCH₃, C_{1-3} фторалкокси и -NR_aR_a; (ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, -CH₂OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -NR_cR_c, и R_d; или (iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH и -NR_cR_c; и R_a, R_c и R_d определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH,

$-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{OCF}_3$; и R_{4b} представляет собой C_{1-3} алкил или фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, $-\text{CH}_3$, и $-\text{CH}_2\text{OH}$. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{OCF}_3$; и R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} представляет собой: (i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3} фторалкокси, и $-\text{NR}_a\text{R}_a$; (ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, и R_d ; или (iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, и $-\text{NR}_c\text{R}_c$; R_{4b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, C_{1-3} фторалкокси, и $-\text{NR}_a\text{R}_a$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_a , R_c , R_d и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой: (i) C_{3-6} циклоалкил, от 5- до 14-членный гетероцикл, от 5- до 10-членный арил, или от 5- до 10-членный гетероарил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, и R_d ; или (ii) C_{1-4} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, от 5- до 14-членного гетероцикла, от 5- до 10-членного арила или от 5- до 10-членного гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, и $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, от 5- до 14-членный гетероцикл, от 5- до 10-членный арил, или от 5- до 10-членный гетероарил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{алкил})$, $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и R_d . Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{OCF}_3$.

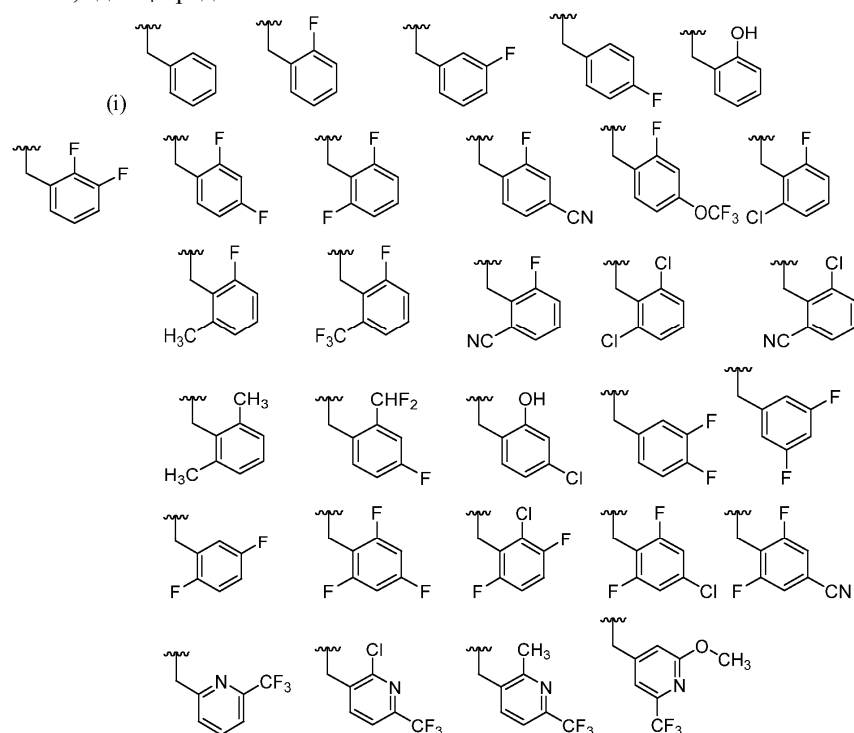
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$, $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CH}_2\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4d}$; R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, дигидробензофурил, бензодиоксолил, изоксазолил, нафтиридинил, хинолинил или тиазолил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, и циклопропила; R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2$ (циклогексил) или циклопропил; R_{4d} представляет собой $-\text{OCH}_3$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

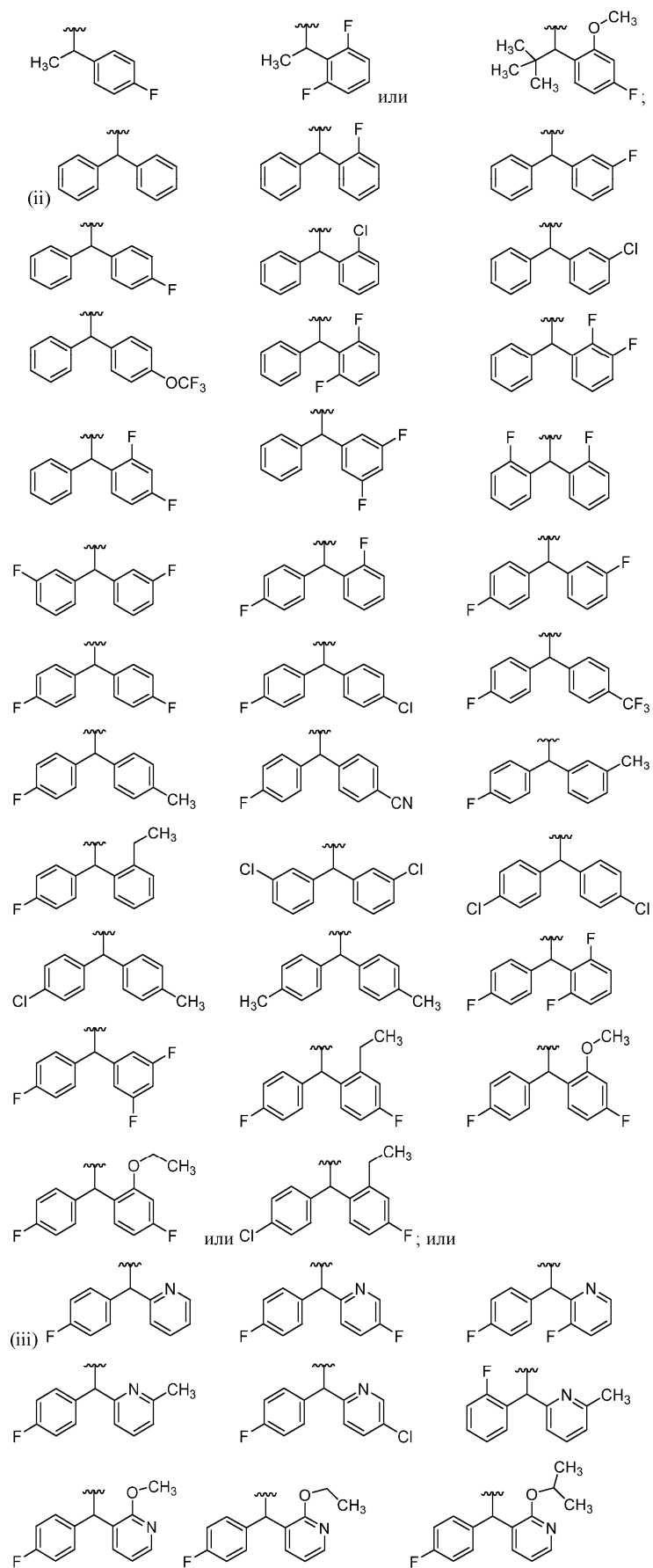
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, дигидробензофурил, бензодиоксолил, изоксазолил, нафтиридинил, хинолинил или тиазолил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, и циклопропила; R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2$ (циклогексил) или циклопропил; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где

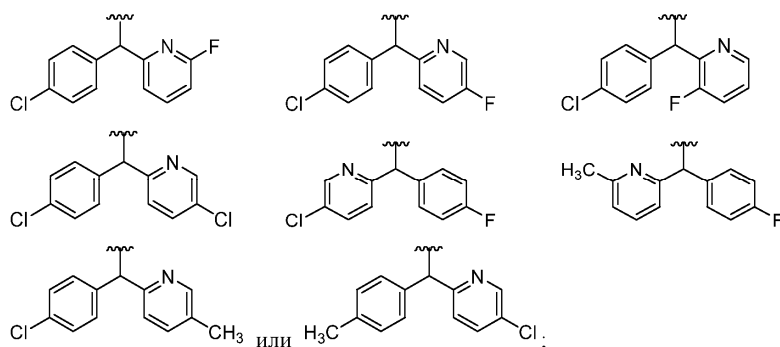
R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CD}_2\text{R}_{4a}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$, $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CH}_2\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4d}$; R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, тетрагидропиранил, бензоксазинил, бензо[d][1,3]диоксолил, дигидробензофурил, бензодиоксолил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, изоксазолил, тиазолил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, циклопропила, цианоциклопропила и фенила; R_{4b} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2$ (циклогексил) или циклопропил; R_{4d} представляет собой $-\text{OCH}_3$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CD}_2\text{R}_{4a}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}_{4a}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{4a}$ или $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазанил, пиазолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d][1,3]диоксолил или пиазоло[1,5-a]пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, циклопропила, (трет-бутоксикарбонил)-азетидинила, тетрагидропиранила, морфолинила, фторфенила и метилпиперидинила; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$ и $-\text{OCF}_3$; R_{4b} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиазанил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиазолил, тетразолил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетрагидропиранил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, бензодиоксолил, дигидробензофуранил, бензо[d][1,3]диоксолил или дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, циклопропила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, тетрагидропиранила, морфолинила и метилпиперидинила; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$; R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f ; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_f и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, замещенный от 0 до 3 R_f . Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют от 3- до 6-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_f . В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой:

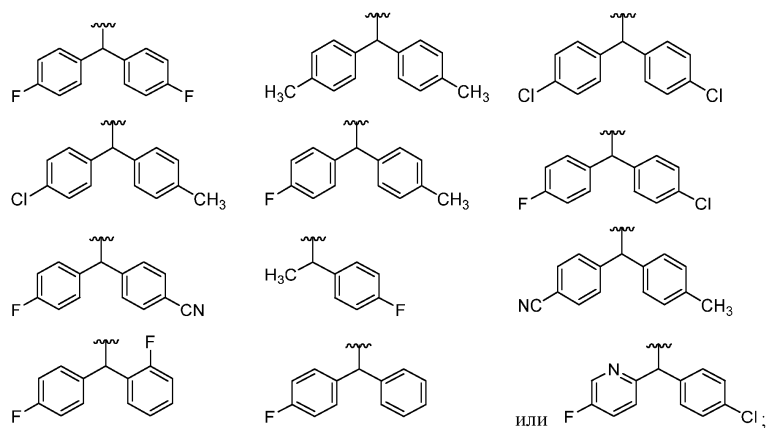




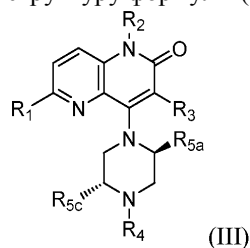


и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, Br, -CN или -OCH₃; R_2 представляет собой -CH₃; и R_3 представляет собой H, F, Cl или -CN.

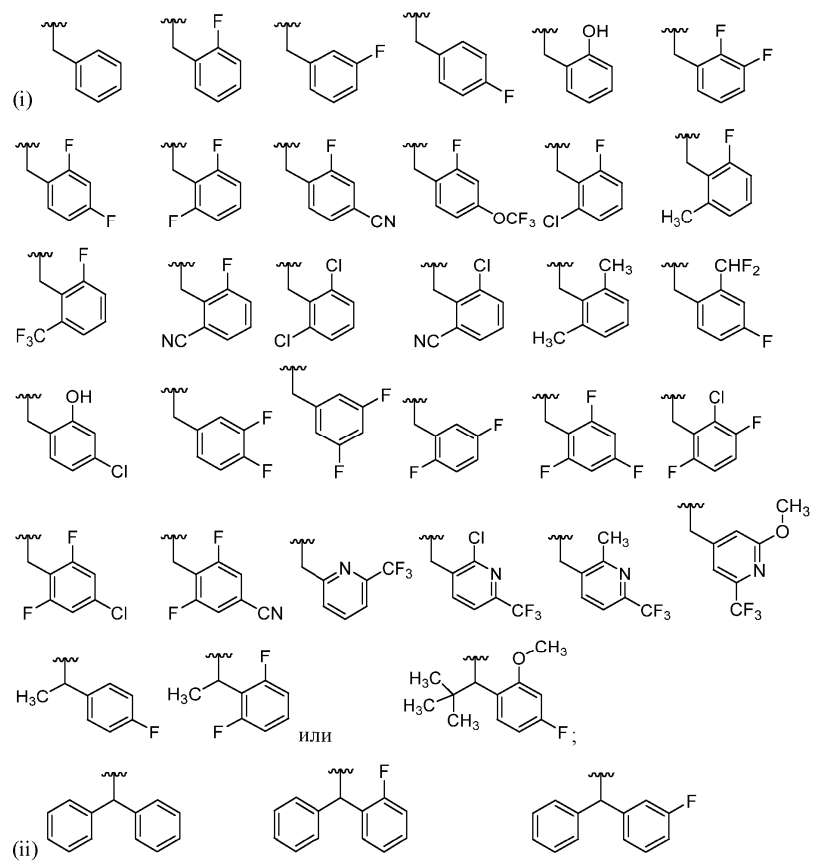
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой:

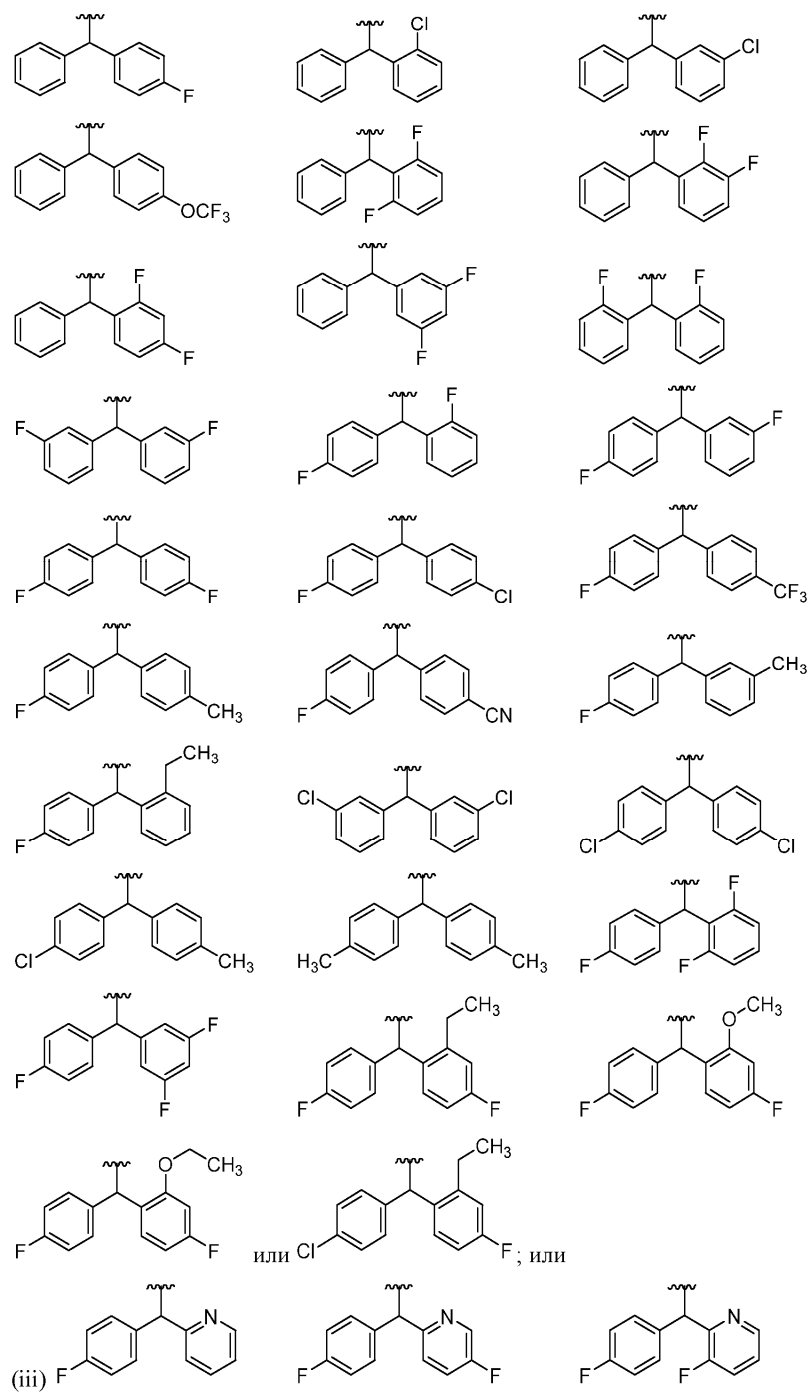


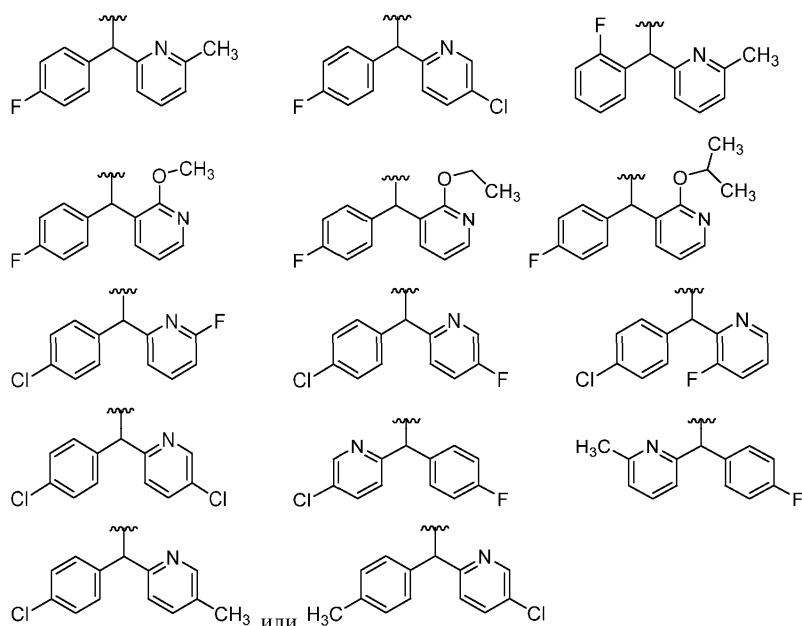
и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, Br, -CN или -OCH₃; R_2 представляет собой -CH₃; и R_3 представляет собой H, F, Cl или -CN. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой -CH₃; и R_3 представляет собой H, F или -CN. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (III):



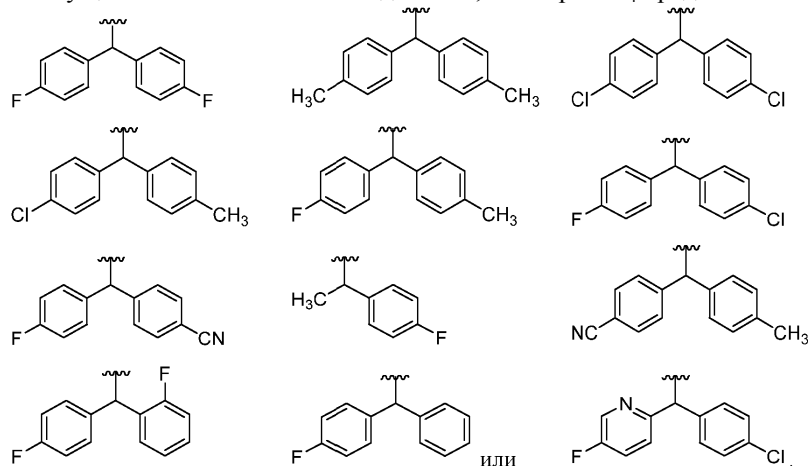
где R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой -CH₃; R_3 представляет собой H, F или -CN; R_{5a} и R_{5c} независимо представляют собой H, -CH₃ или -CH₂CH₃, где, по меньшей мере, один из R_{5a} и R_{5c} представляет собой -CH₃ или -CH₂CH₃; и R_4 представляет собой:



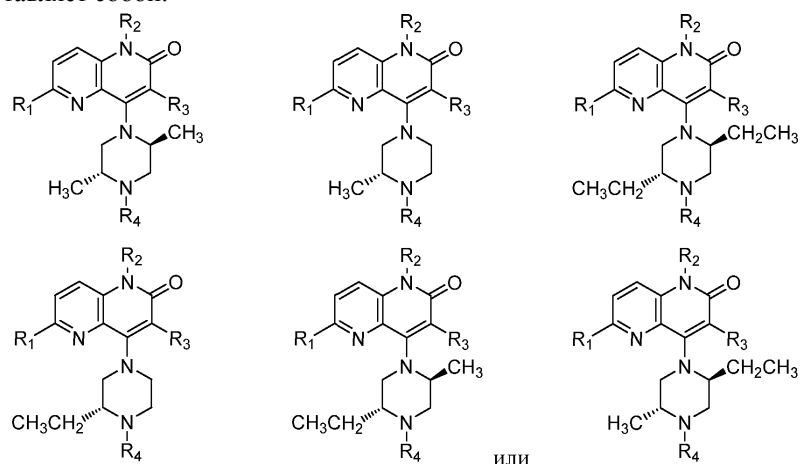




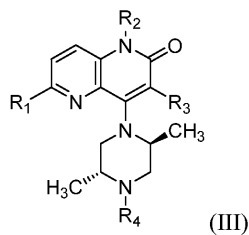
В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_4 представляет собой:



В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение представляет собой:



В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (III):

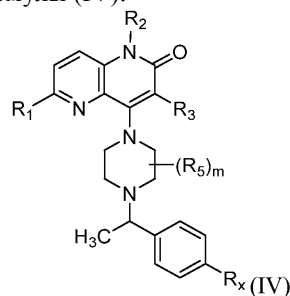


(III)

и R_1 , R_2 , R_3 , и R_4 определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} алкил, замещенный от 0 до 4 R_{1a} , циклопропил, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , C_{1-3} алкокси, замещенный от 0 до 3 R_{1a} , $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ или $-P(O)(CH_3)_2$; где каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl или -CN; каждый R_a независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил; R_2 представляет собой H или C_{1-2} алкил, замещенный от 0 до 2 R_{2a} ; каждый R_{2a} независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ алкил), циклопропил, C_{3-4} алкенил или C_{3-4} алкинил; R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} алкил, $-CF_3$, циклопропил или $-NO_2$; R_4 представляет собой $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ или $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой: (i) C_{1-4} алкил, замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} фторалкокси и $-NR_aR_a$; (ii) C_{3-6} циклоалкил, гетероцикл, фенил или гетероарил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-3} фторалкила, $-CH_2OH$, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ алкил) и R_d ; или (iii) C_{1-3} алкил, замещенный одной циклической группой, выбранной из C_{3-6} циклоалкила, гетероцикла, фенила и гетероарила, где указанная циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ алкил), и $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ алкил); или R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или от 3- до 6-членный гетероцикл, каждый замещенный от 0 до 3 R_f ; где каждый R_f независимо представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ или циклическую группу, выбранную из C_{3-6} циклоалкила, от 3- до 6-членного гетероцикла, фенила, моноциклического гетероарила и бициклического гетероарила, где каждая циклическая группа замещена от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и $-NR_cR_c$; R_{4c} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый замещенный от 0 до 4 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -OH, C_{1-2} алкокси, C_{1-2} фторалкокси, и -CN; каждый R_c независимо представляет собой H или C_{1-2} алкил; R_d представляет собой фенил, замещенный от 0 до 1 заместителем, выбранным из F, Cl, $-CH_3$, и $-OCH_3$; и n имеет значения 0, 1 или 2.

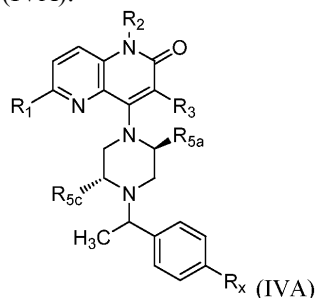
В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-C(CH_3)R_{4a}$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой $-CH_3$; и R_3 представляет собой водород или -CN. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, замещенный от 1 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой $-CH_3$; R_3 представляет собой водород или -CN; m имеет значения 1 или 2; и каждый R_5 независимо представляет собой -CN, $-CH_3$, или $-CH_2CH_3$. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где R_4 представляет собой $-C(CH_3)R_{4a}$; R_{4a} представляет собой фенил, замещенный от 1 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, замещенный от 1 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой $-CH_3$; и R_3 представляет собой водород или -CN. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{4a} представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; R_1 представляет собой -CN; R_2 представляет собой $-CH_3$; R_3 представляет собой водород или -CN; m имеет значения 1 или 2; и каждый R_5 независимо представляет собой -CN, $-CH_3$, или $-CH_2CH_3$. В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где ука-

занное соединение имеет структуру формулы (IV):



где R_x представляет собой $-CF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и m определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CN$; R_2 представляет собой $-CH_3$; R_3 представляет собой водород или $-CN$; m имеет значения 1 или 2; и каждый R_5 независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение имеет структуру формулы (IVA):



где R_x представляет собой $-CF_3$, $-OCHF_2$ или $-OCF_3$; и R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , и R_{5c} определены в первом аспекте, втором аспекте или третьем аспекте. В этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CN$; R_2 представляет собой $-CH_3$; R_3 представляет собой водород или $-CN$; и R_{5a} и R_{5c} независимо представляют собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$. Также в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_x представляет собой $-CF_3$ или $-OCF_3$. Дополнительно в этот вариант осуществления включены соединения, в которых R_{5a} представляет собой $-CH_3$, и R_{5c} представляет собой $-CH_3$; или R_{5a} представляет собой $-CH_2CH_3$, и R_{5c} представляет собой $-CH_2CH_3$.

В одном варианте осуществления предложено соединение формулы (I) или его соль, где указанное соединение представляет собой:

- 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1-2);
- 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (3);
- 8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (4);
- 4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5);
- 8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (6);
- 4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (7);
- 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (8);
- 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (9);
- (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (10);
- (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (11);
- (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (12);
- (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (13);
- 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (14);

[illegible]

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота (55);

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (56);

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (57-58);

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид (59);

1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропил-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид (60-61);

изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (62-63);

изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (64-65);

метил (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (66);

метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат (67-68);

метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат (69-70);

метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат (71-72);

метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (73);

метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (74-75);

метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(3-хлор-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (76-77);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (78-79);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-фторпропан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (80-81);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (84);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (86-87);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (88-89);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-фтор-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA (90-91);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (92-93);

метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-(6-циано-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (94-95);

метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (96-97);

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (98);

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5,7-диметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (99);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (100-101);

(R)-4-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (102);

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (103);

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, диметилформамид (104);

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, диметилформамид (105);

циклопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат (106-107);

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (452-453);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-метилпиридин-2-ил)(p-толил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (454, 457);
8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(4-метилпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (455-456);
8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(4-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (458-459);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((4-метилпиридин-2-ил)(p-толил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (460-461);
8-((2S,5R)-4-((5-фторпиридин-2-ил)(4-(трифторметокси)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (462, 466, 468);
8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (463-464);
8-((2S,5R)-4-((2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)(5-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (465, 467);
8-((2S,5R)-4-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)(5-метилпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (469);
8-((2S,5R)-4-((3-фторфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (470);
8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(6-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (471);
8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(4-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (472-474);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((1-метил-1H-индазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (475);
8-((2S,5R)-4-((6-фторпиридин-2-ил)(p-толил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (476, 478-479);
8-((2S,5R)-4-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (480-481);
8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (482-483);
8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(4-метилпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (484);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((4-метилпиридин-2-ил)(p-толил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (485);
8-((2S,5R)-4-(1-(2-хлор-4,5-дифторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (486);
8-((2S,5R)-4-(1-(2-хлор-4-фтор-3-метилфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (487);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2,4,6-трифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (488-489, 555);
8-[(2S,5R)-4-[2-фтор-1-(4-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (556);
8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (557-558);
8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (559-560);
8-((2S,5R)-4-(2-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (561);
8-((2S,5R)-4-(4-(1-цианоциклопропил)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (567);
8-((2S,5R)-4-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (568-569);
7-(диформетил)-8-((2S,5R)-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (570);
8-((2S,5R)-4-(3-(диметиламино)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (573);
8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)пропил-1-d)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (574-575);
8-((2S,5R)-4-(2-циано-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (581);
8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-

дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (582-583);

8-((2S,5R)-4-(3-циано-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (584);

8-((2S,5R)-4-(4-фтор-3-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (585);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (586);

8-((2S,5R)-4-(4-(трет-бутил)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (587);

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (588);

8-((2S,5R)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (589);

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)-2-фторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (590);

8-((2S,5R)-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (591);

8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтидин-2-карбонитрил (592);

8-((2S,5R)-4-(2-бром-4-(трифторметоксифенил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил) (593);

8-((2S,5R)-4-(3-изопропоксibenзил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтилин-2-карбонитрил (594);

8-((2S,5R)-4-(2-изопропоксисбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (595):

8-((2S,5R)-4-((1-этил-3-фтор-1H-индол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтидин-2-карбонилтрл (596);

8-((2S,5R)-4-(4-фтор-2-изопропоксикбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (598):

8-((2S,5R)-4-(3-этоксibenзил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (599);

8-((2S,5R)-4-(2-метокси-5-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (601);

8-((2S,5R)-4-(4-изопропилбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (602);

8-((2S,5R)-4-(4-хлорбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (603);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-метил-1H-индол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (606);

8-((2S,5R)-4-(2-хлор-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (607);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(2-метил-4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (608);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (609);

8-((2S,5R)-4-(3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (610);

8-((2S,5R)-4-(3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (611);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (623);

8-((2S,5R)-4-(2-фтор-4-(трифторметокс)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (624);

8-((2S,8R)-2,5-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-4-гидроксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (625);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (626);

8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (627-628);

8-((2S,5R)-4-(3-бром-4-(трифторметоксипбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (629);

| трет-бутил | 8-{[(2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5- |

[illegible]

[illegible]

1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (747-748);
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(морфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (749-750);
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (751-752);
8-[(2S,5R)-4-[(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-
метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (753-754);
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-
оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (755);
трет-бутил 3-(5-{[(2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-
диметилпиперазин-1-ил](4-фторфенил)метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (756-757);
8-[(2S,5R)-4-[(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (758-759);
8-[(2S,5R)-4-[(4-бромфенил)(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-
ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (760-761);
8-[(2S,5R)-4-[(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-
ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (762-763);
8-[(2S,5R)-4-[(5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-
ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (764-765);
8-[(2S,5R)-4-[(5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-
ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (766-767);
8-[(2S,5R)-4-[(3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (768-769);
8-[(2S,5R)-4-[(1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-
5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (770-771);
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-
5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (772-773);
8-[(2S,5R)-4-[(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-
ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (774-775);
8-[(2S,5R)-4-[(4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-
метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (776-777);
8-[(2S,5R)-4-[(4-трет-бутил-1,3-оксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-
метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (778-779);
8-[(2S,5R)-4-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-
1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (780-781);
8-[(2S,5R)-4-[1-(4-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (782-783);
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(4-метилфенил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (784-785);
4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]этил}бензойная кислота (786-787);
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-
дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (788);
8-[(2S,5R)-4-[1-(4-бромфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (789-790);
8-[(2S,5R)-4-[1-(4-хлорфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (791-792);
метил 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (793-794);
метил 3-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-
диметилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (795-796);
8-[(2S,5R)-4-[1-(2-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (797-798);
8-[(2S,5R)-4-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-
дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (799-800);
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-
дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (801-802);
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-
дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (803-804);
8-[(2S,5R)-4-[бис(4-хлорфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (805);
8-[(2S,5R)-4-[бис(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-

[illegible]

[illegible]

нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (969-970);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (971-972);

4- $\{1-[(2R)-4-(3,6\text{-дидиано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил})-2\text{-метилпиперазин-1-ил}]\text{этил}\}$ бензойная кислота (973-974);

8-[(3R)-4-[1-(4-бромфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (974-975);

8-[(3R)-4-[1-(2,5-диметилфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (976-977);

8-[(3R)-4-[1-(4-хлорфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (978-979);

метил 4-{1-[4-(2R)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (980-981);

метил 3-{1-[(2R)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (982-983);

8-[(311)-4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (984);

8-[(3R)-4-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (985);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (986);

8-[(3R)-4-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (987);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (988);

8-[(3R)-4-[(6-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (989);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (990);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (991);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(хинолин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (992);

8-[(3R)-4-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (993);

8-[(3R)-4-([1,1'-бифенил]-4-ил) метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (994);

8-[(3R)-4-[(4-фтор-3-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (995);

8-[(3R)-4-[(3,4-дихлорфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (996);

8-[(3R)-4-[(2-хлорфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (997);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(пиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (998);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{2-(трифторметокси)фенил}метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (999);

8-[(3R)-4-[(3,5-диметилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1000);

8-[(3R)-4-[(5-фтор-2-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1001);

8-[(3R)-4-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1002);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{[3-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1003);

8-[(3R)-4-({[1,1'-бифенил]-3-ил} метил)-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1004);

8-[(3R)-4-[(3-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1005);

8-[(3R)-4-[(2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1006);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(4-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-

нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1007);

5-метил-8-[[3R)-3-метил-4-[[3-(трифторметокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1008);

8-[(3R)-4-[(2-цианофенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1009);

8-[(3R)-4-[(3-фтор-2-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1010);

8-[(3R)-4-[(4-хлорфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1011);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(3-метилфенил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1012);

8-[(3R)-4-[(4-трет-бутилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1013);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[[2-(трифторметил)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1014);

8-[(3R)-4-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1015);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1016-1017);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1018-1019);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1,3-оксазол-4-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1022-1023);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1,3-тиазол-2-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1024-1025);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1026-1027);

8-[(3R)-4-[(4-фторфенил)(1,2-тиазол-4-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1028);

8-[(3R)-4-[(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1029-1030);

8-[2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диэтилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1031);

8-[(2S,5R)-4-[бис(4-хлорфенил)метил]-2,5-диэтилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1032);

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диэтилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1033-1034);

8-[(2S,5R)-4-[(4-цианофенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диэтилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1035-1036);

8-[(2S,5R)-2,5-дизтил-4-[(4-фторфенил)(3-фторпирдин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1037-1038);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-[(4-фторфенил)[5-(триформетилпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1039-1040);

8-[(2S,5R)-2,5-дизтил-4-[(3-фторфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1041-1042);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил] (1043-1044);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-[(4-фторфенил)[6-(триформетил)пиридин-4-ил]метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1045-1046);

8-[2S,5R)-2,5-дизтил-4-[(3-фторфенил)(5-метоксипиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1047-1048);

8-[(2S,5R)-2,5-дизтил-4-[1-(4-фторфенил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1049-1050);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-{1-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтидин-2-карбонитрил (1051-1052);

8-[(2S,5R)-2,5-дизтил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1053-1054);

8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-2,5-диэтилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1055-1056);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-{1-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]пропил}1-пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1057-1058);

8-[(2S,5R)-2,5-диэтил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]пропил} пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-

[illegible]

[illegible]

дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1159-1160);
 8-[(2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метил-4-[(3,4,5-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1161);
 8-[(2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1162-1163);
 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1164);
 N-(((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)ацетамид (1165);
 метил (((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)карбамат (1166);
 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(морфолинометил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1167);
 8-[(2S,5R)-4-[бис(4-фторфенил)метил]-5-[(3-гидроксизетидин-1-ил)метил]-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1168);
 8-[(2S,5R)-4-[бис(4-фторфенил)метил]-5-[(диметиламино)метил]-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1169);
 8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1170-1171);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1172);
 8-[(2R,5R)-4-[бис(4-метилфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1173);
 8-[(2R,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1174-1175);
 8-[(2R,5R)-4-[(4-цианофенил)(4-фторфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1176-1177);
 8-[(2R,5R)-4-[1-(4-фторфенил)этил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1178-1179);
 8-[(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1180-1181);
 8-[(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1182);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1183);
 8-(4-(2-хлор-4-фторбензил)-3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1184-1185);
 8-{4-[бис(4-фторфенил)метил]-3-[(дифторметокси)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1186-1187);
 8-((2S,5R)-4-(2-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1188-1189);
 8-[(2S,5R)-4-{циклопропил[4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1190);
 4-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (1191-1192);
 8-[(2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-фенилбутил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1193-1194);
 8-[(2S,5R)-4-{2-циклогексил-1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1195-1196);
 8-[(2S,5R)-4-{[2,4-бис(трифторметил)фенил]метил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1197);
 8-[(2S,5R)-5-этил-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]пропил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1198-1199);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1200-1201);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1202-1203);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1204-1205);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1206-1207);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2-фтор-3-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-

оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1208-1209);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-
 оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1210-1211);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1212-1213);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропилфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1214-1215);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-
 оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1216-1217);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-
 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1218-1219);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропилфенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1220-1221);
 8-((2S,5R)-4-(1-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-
 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1222-1223);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-
 оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1224-1225);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1226-1227);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(дифторметокси)-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-
 оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1228-1229);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1230);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1231-1232);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-изопропилфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-
 1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1233-1234);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-
 нафтиридин-2-карбонитрил (1235);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-2-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1236-1237);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-
 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1238-1239);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(3,4,5-трифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1240-1241);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1242-1243);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,5-дифтор-4-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1244-1245);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2-фтор-4,5-диметоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1246-1247);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-
 оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1248-1249);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-цианоциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-
 6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1250-1251);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-цианоциклопропил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-
 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1253-1254);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1255);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-хлор-4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1256-1257);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-
 6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1258-1259);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-
 5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1260-1261);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-циано-4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1262);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1263-1264);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-
 дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1265-1266);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-

дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1267-1268);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1269-1270);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1271-1272);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1273-1274);
 8-((2S,5R)-4-(4-этокси-2,6-дифторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1275-1276);
 8-((2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1277-1278);
 8-((2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1279-1280);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-циклопропилзоксазол-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1281-1282);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1283-1284);
 8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1285-1286);
 8-((2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1287-1288);
 8-((2S,5R)-4-(4-(диметилфосфорил)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1289);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(диметилфосфорил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1290-1291);
 8-((2S,5R)-4-((4-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1292-1293);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(диметилфосфорил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1294-1295);
 8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1296-1297);
 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-(1-метилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1298-1299);
 8-((2S,5R)-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1300-1301);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1302-1303);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-морфолиноэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1304-1305);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1306-1307);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1308-1309);
 8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1310-1311);
 8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1312-1313);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1314-1315);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-3-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1316-1317);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1318-1319);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1320-1321);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1322-1323);
 8-((2S,5R)-4-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1324-1325);
 8-((2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1326-1327);
 8-((2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-

оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1328-1329);

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1330);

8-((2S,5R)-4-(4-хлор-2-фторбензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1331);

8-((2S,5R)-5-этил-4-(3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1332);

8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1333-1334);

8-((2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1335);

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1336-1337);

8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1338-1339);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтидин-2-карбонитрил (1340-1341);

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметоксиг)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1342);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1343-1344);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циановинил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1345-1346);

8-((2S,5R)-5-этил-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1347);

8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-изопропоксифенил)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1348-1349):

8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтидин-2-карбонитрил (1350-1351);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1352-1353);

8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1354):

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропилфенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1355-1356);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1357-1358);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)пропил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1359-1360);

8-((2S,5R)-2,5-дизетил-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1361-1362);

8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1363);

8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1364-1365);

8-((2S,5R),2,5-дизетил-4-(1-(4-метоксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1366-1367);

8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1368-1369);

8-((2S,5R)-2,5-дизтил-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1370);

8-((2S,5R)-2,5-дизтил-4-(1-(2-фтор-4-трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1371-1372);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1373-1374);

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1375-1376);

8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1377-1378);

8-((2S,5R)-4-(1,5-дифторметоксифенил)этил)-2-этил-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1379);

8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)пропил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-

6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1380-1381);
 8-((2S,5R)-2-этил-5-метил-4-(1-(3,4,5-трифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1382-1383);
 8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1384-1385);
 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1386-1387);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1388-1389);
 8-((2S,5S)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1390);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(изоксазол-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1391-1392);
 8-((2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1393-1394);
 8-((2S,5S)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1395-1396);
 8-((2S,5S)-5-(этоксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1397-1398);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(изоксазол-3-ил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1399-1400);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1401-1402);
 8-((2S,5S)-5-(этоксиметил)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1403-1404);
 8-((2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1405-1406);
 8-((2S,5S)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1407);
 8-((2S,5S)-2-этил-5-(метоксиметил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1408-1409);
 N-((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид (1410);
 8-((2S,5R)-5-(цианометил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1411-1412);
 8-((2S,5R)-5-((диметиламино)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1413-1414);
 5-метил-8-((2S,5R)-2-метил-5-(морфолинометил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1415-1416);
 5-метил-8-((2S,5R)-2-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1417-1418);
 8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1419-1420);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1421);
 8-((2S,5R)-4-((4-цианотиофен-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1422);
 8-((2S,5R)-4-((1-циклопропил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1423);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1424);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((3-фенилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1425);
 8-((2S,5R)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1426);
 8-((2S,5R)-4-((3-(2-цианофенил)изоксазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1427);
 8-((2S,5R)-4-(изоксазол-4-илметил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1428);
 8-((2S,5R)-4-((2-(3-фторфенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1429-1430);

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-метилизоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1431);
 8-((2S,5R)-4-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1432);
 8-((2S,5R)-4-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1433);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((2-(тиофен-2-ил)оксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1434);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1435);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1436);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1437-1438);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1439-1440);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1441-1442);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1443-1444);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-циклопропилэтоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1445-1446);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-изопропоксифенил)пропил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1447-1448);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-изопропоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1449-1450);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1451);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1452);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-циклопропилэтоксифенил)пропил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1453);
 или 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1454).

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности или существенных особенностей. Это изобретение охватывает все комбинации аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, отмеченных здесь. Подразумевается, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты совместно с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более легко поняты специалистами в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что определенные отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием отдельного варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Варианты осуществления, указанные в настоящем документе как примерные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации, а не ограничения.

Если в настоящем документе конкретно не указано иное, ссылки, сделанные в единственном числе, могут также включать множественное число.

В контексте данного документа фраза "соединения и/или их соли" относится по меньшей мере к одному соединению, по меньшей мере к одной соли этих соединений или их комбинации. Например, соединения формулы (I) и/или их соли включают соединение формулы (I); два соединения формулы (I); соль соединения формулы (I); соединение формулы (I) и одну или более солей соединения формулы (I); и две или более солей соединения формулы (I).

Если не указано иное, предполагается, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит количество атомов водорода, достаточное для насыщения валентностей.

Определения, изложенные здесь, имеют приоритет над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенной в настоящий документ посред-

ством ссылки.

Ниже перечислены определения различных терминов, применяемых для описания настоящего изображения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они применяются в описании (если они не ограничиваются иным образом в конкретных случаях) либо индивидуально, либо как часть более крупной группы.

Во всем описании группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с принятыми в данной области правилами, $\text{---}\overset{\text{}}{\underset{\text{}}{\text{C}}}\text{---}$ применяется в структурных формулах в данном документе для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Термины "галоген" и "галоген" в контексте данного документа относятся к F, Cl, Br и I. Термин "циано" относится к группе -CN . Термин "амино" относится к группе -NH_2 . Термин "оксо" относится к группе =O .

Термин "алкил" в контексте данного документа относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и с прямой 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, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Когда после символа "C" появляются числа в нижнем индексе, нижний индекс более конкретно определяет количество атомов углерода, которое может содержать конкретная группа. Например, "C₁₋₄алкил" обозначает алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от одного до четырех атомов углерода.

Термин "фторалкил" в контексте данного документа предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенных одним или более атомами фтора. Например, "C₁₋₄фторалкил" предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильных групп, замещенных одним или более атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, -CF_3 и $\text{-CH}_2\text{CF}_3$.

Термин "гидроксиалкил" включает насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, замещенные одной или более гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C₁₋₄гидроксиалкил. Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают этенил или аллиил. Например, "C₂₋₆алкенил" обозначает алкенильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода.

Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры таких групп включают этинил. Например, "C₂₋₆алкинил" обозначает алкинильные группы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от двух до шести атомов углерода.

Термин "циклоалкил" в контексте данного документа относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической молекулы углеводорода путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Типичные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклопентил и циклогексил. Когда числа появляются в нижнем индексе после символа "C", нижний индекс определяет более конкретно количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "C₃₋₆циклоалкил" обозначает циклоалкильные группы с от трех до шести атомами углерода.

Термин "фторциклоалкил" в контексте данного документа предназначен для включения циклоалкильной группы, замещенной одним или более атомами фтора. Термин "алкокси" в контексте данного документа относится к алкильной группе, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода, например, к метокси-группе (-OCH_3). Например, "C₁₋₃алкокси" обозначает алкокси-группы с от одного до трех атомами углерода.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" представляют фторалкильную группу, как определено выше, присоединенную через кислородную связь (-O-). Например, "C₁₋₄фторалкокси" предназначен для включения C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкокси групп. Термины "карбоцикло", "карбоциклический" или "карбоциклил" могут применяться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, где все атомы всех колец представляют собой углерод. Карбоциклическое кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, если позволяет валентность. Таким образом, термин включает неароматические кольца, такие как, например, циклоалкильные, циклоалкенильные и циклоалкинильные кольца. Типичные бициклические карбоциклические группы включают инданил, инденил, дигидронафтаденил, тетрагидронафценил, гексагидронафтаденил, октагидронафтаденил, декагидронафтаденил, бициклопентанил, бициклооктанил и бициклононанил.

Термин "арил" в контексте данного документа относится к группе атомов, полученных из молекулы, содержащей ароматическое кольцо (кольца), путем удаления одного атома водорода, который связан с ароматическим кольцом (кольцами). Типичные примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, если позволяет валентность.

Термин "бензил" в контексте данного документа относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещен фенильной группой. Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, если позволяет валентность.

Термин "гетероатом" относится к кислороду (O), сере (S) и азоту (N). Термины "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероциклил" могут применяться взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, содержащим по меньшей мере одно насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, и где одно или более колец содержат, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), при этом указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и/или N. Кольцо такой группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и дополнительно при условии, что кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероцикло-группа может быть присоединена на любом доступном атоме азота или углерода. Гетероцикло-кольцо может быть незамещенным или может содержать один или более заместителей, если позволяет валентность.

Иллюстративные моноциклические гетероциклические группы включают пирролидинил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолилинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксоиенил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил. Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые содержат, по меньшей мере, один гетероатом (O, S или N), по меньшей мере, в одном из колец, при этом кольцо, содержащее указанный гетероатом, предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четырем или менее, и каждое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. Конденсированные кольца, образующие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или более заместителей.

Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы включают пирролил, пирозолил, пирозолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, и пирролопиридил.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяется здесь для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения сопоставимо с разумным соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на одну или более его солей. Термин "соль(и)" обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основной фрагмент, такой как амин или кольцо пиридина или имидазола, так и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (то есть, нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит значительного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако другие соли могут быть полезны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут применяться во время получения, и, таким образом, они предполагаются в объеме изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения

формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифтоуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидроиодиды, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталенсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, образованные с серной кислотой), сульфонаты (например, упомянутые здесь), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и тому подобное.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил и фенэтил бромиды) и другие. Предпочтительные соли включают моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли. Соединения формулы (I) могут быть в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Лيوфилизация может применяться для получения соединений формулы (I) в виде твердого вещества.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" включает сольваты как в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Примеры сольватов включают гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты ацетонитрила и сольваты этилацетата. Способы сольватации известны в данной области. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) 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 для получения композиции, содержащей количество по массе, равное или более 99% соединения формулы (I) ("по существу чистое"), которая затем применяется или составляется, как описано в настоящем документе. Такие "по существу чистые" соединения формулы (I) также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения. "Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси, и получение эффективного терапевтического агента. Настоящее изобретение предназначено для реализации стабильных соединений.

"Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению отдельно, или количества комбинации заявленных соединений, или количества соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективного для действия в качестве ингибитора DGKα и/или DGKζ, или эффективного для лечения или предотвращения вирусных инфекций и пролиферативных нарушений, таких как рак.

В контексте данного документа термины "лечение" или "терапия" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (а) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно еще у него не диагностировано; (b) подавление болезненного состояния, то есть, остановку его развития; и/или (с) облегчение болезненного состояния, то есть, вызывание регрессии болезненного состояния.

Предполагается, что соединения по настоящему изобретению включают все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным здесь, с применением подходящего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, применяемого в других случаях. Соединения в соответствии с формулой (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое подлежит лечению, что может зависеть от потребности для определенного типа лечения или от количества соединения формулы (I), которое необходимо ввести.

Настоящее изобретение также охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемые соли; и один или более нетоксичных фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или адъювантов (в совокупности называемых здесь веществами "носителями") и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно, в форме фармацевтической композиции, адаптированной для такого пути, и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения.

Соединения и композиции по настоящему изобретению могут, например, быть введены перорально, через слизистые оболочки или парентерально, включая внутрисосудистое, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное и интратермальное введение в виде стандартных лекарственных форм, содержащих общепринятые фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающий агент, например, стеарат магния, и вещество для улучшения распадаемости таблеток, такое как кроссповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в виде таблетки. Фармацевтическую композицию можно вводить, например, в виде пероральной лекарственной формы или инфузии. Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно изготавливается в единичной дозированной форме, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от около 0,1 до 1000 мг, предпочтительно, от около 0,25 до 250 мг, и более предпочтительно от около 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьироваться в зависимости от состояния пациента и других факторов, но может быть определена с применением обычных методик.

Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая здесь, может, например, доставляться перорально с помощью любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Примеры пероральных препаратов включают, но не ограничиваются ими, например, таблетки, пастилки, лекарственные леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть приготовлены любыми способами, известными в данной области техники для производства фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы получить фармацевтически приемлемые препараты, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может содержать, по меньшей мере, один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчителей средств, антиоксидантов и консервантов. Таблетка, например, может быть получена путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для производства таблеток. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, 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, кросс-кармеллоза натрия, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие агенты, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо без покрытия, либо покрыта в соответствии с известными методиками, чтобы либо замаскировать неприятный вкус лекарственного средства с неприятным вкусом, либо замедлить распад и абсорбцию активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, таким образом поддерживая действие активного ингредиента в течение более длительного периода времени. Примеры водорастворимых веществ, маскирующих вкус, включают, но не ограничиваются ими, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Примеры веществ для замедления распада включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания, по мень-

шей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его соли по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, с одним водорастворимым носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и, по меньшей мере, одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло. Водная суспензия может быть приготовлена, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, с одним вспомогательным веществом, подходящим для производства водной суспензии. Примеры вспомогательных веществ, подходящих для изготовления водной суспензии, включают, но не ограничиваются ими, например, суспендирующие агенты, такие как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, 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 сложными эфирами, производными жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитол моноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, производными жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, полиэтиленсорбитан моноолеат. Водная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один консервант, такой как, например, этил и н-пропил п-гидроксibenзоат; по меньшей мере, один краситель; по меньшей мере, один ароматизатор и/или, по меньшей мере, один подслащивающий агент, включая, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии могут быть приготовлены, например, путем суспендирования, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли либо в любом растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; оливковое масло; кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия может также содержать, по меньшей мере, один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы обеспечить приятный вкус масляной суспензии, к масляной суспензии может быть добавлен, по меньшей мере, один из подслащивающих агентов, уже описанных выше, и/или, по меньшей мере, один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать, по меньшей мере, один консервант, включая, но не ограничиваясь им, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы могут быть приготовлены, например, путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере, с одним суспендирующим агентом и/или, по меньшей мере, с одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты уже описаны выше. Примеры консервантов включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители; ароматизаторы и красители. Эмульсия, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли может быть приготовлена, например, в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть образована из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть представлена, без ограничения, например, растительным маслом, таким как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральным маслом, таким как, например, жидкий парафин; и их смесями. Хотя фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь, по меньшей мере, одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, лецитин соевых бобов; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, сорбитан моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включается вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Вместе эмульгатор(-ы) со стабилизатором(-ами) или без него составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляют так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульсия также может содержать подслащивающий агент, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе по настоящему изобретению, включают Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт,

моностеарат глицерина, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные в данной области. Соединения формулы (I) и/или, по меньшей мере, одна их фармацевтически приемлемая соль также могут доставляться, например, внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в виде любой фармацевтически приемлемой и подходящей формой для инъекций. Примеры инъекционных форм включают, но не ограничиваются ими, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые несущие среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или маслянистые суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных растворов или суспензий для инъекций. Эти растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков или гранул с применением одного или более носителей или разбавителей, предусмотренных для применения в составах для перорального введения, или с применением других подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Соединения 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 буферах. Другие адъюванты и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтике. Активный ингредиент также можно вводить путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (например, каптизолом), солюбилизацией сорастворителем (например, пропиленгликоль) или мицеллярной солюбилизацией (например, Tween 80). Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная микроэмульсия масло-в-воде для инъекций может быть приготовлена, например, путем 1) растворения, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения масляной фазы, содержащей соединение формулы (I), со смесью воды и глицерина; и 3) обработкой комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть приготовлена в соответствии со способами, уже известными в данной области. Например, стерильный водный раствор или суспензия может быть приготовлена с нетоксичным парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; и стерильная масляная суспензия может быть приготовлена со стерильным нетоксичным приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и несущие среды, которые могут применяться в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как Tweens, полиэтоксифирированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие аналогичные полимерные матрицы для доставки, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена и полиэтиленгликоль и ланолин. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные также преимущественно могут применяться для улучшения доставки соединений описанных в настоящем документе формул.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению могут быть обработаны в соответствии с общепринятыми фармацевтическими методиками для получения лекарственных средств для введения пациентам, включая людей и других млекопитающих. Фармацевтические композиции могут подвергаться обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т.д. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно приготовлены с энтеросолюбилизующими покрытиями. Такие композиции также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, под-

сластители, ароматизаторы и отдушки. Количества вводимых соединений и режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций по настоящему изобретению зависят от множества факторов, включая возраст, вес, пол, медицинское состояние субъекта, тип заболевания, тяжесть заболевания, путь и частоту введения и конкретного применяемого соединения. Таким образом, режим дозирования может широко варьироваться, но может определяться стандартными методами. Суточная доза может быть подходящей в диапазоне от около 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно, от около 0,0025 до около 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно, от около 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может вводиться от одного до четырех доз в день. Другие схемы дозирования включают одну дозу в неделю и одну дозу в двухдневный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения по настоящему изобретению обычно комбинируют с одним или более адьювантами, подходящими для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы алкановых кислот, сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, стеаратом магния, оксидом магния, солями натрия и кальция фосфорной и серной кислот, желатином, арабийской камедью, альгинатом натрия, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав с контролируемым высвобождением, который может быть предоставлен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) и/или, по меньшей мере, одну его фармацевтически приемлемую соль и необязательно дополнительный агент, выбранный из любого фармацевтически приемлемого носителя, адьюванта и несущей среды. Альтернативные композиции по настоящему изобретению содержат соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или несущую среду.

Полезность

Соединения формулы (I) являются полезными для лечения рака.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается комбинированный препарат соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера или его таутомера и дополнительного терапевтического агента (агентов) для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении и/или профилактике множества заболеваний или нарушений, связанных с ингибированием мишени DGK в Т-клетках.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего или предрасположенного к заболеванию, которое связано с ингибированием мишени DGK в Т-клетках. Может быть вылечен ряд заболеваний. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер или его таутомер. Например, описанные здесь соединения могут применяться для лечения или предотвращения вирусных инфекций и пролиферативных заболеваний, таких как рак.

Соединения формулы (I) и фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение формулы (I), полезны для лечения или профилактики любого заболевания или состояний, которые связаны с ингибированием мишени DGK в Т-клетках. К ним относятся вирусные и другие инфекции (например, кожные инфекции, инфекция ЖКТ, инфекции мочевыводящих путей, мочеполовые инфекции, 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, предпочтительно, млекопитающим (например, домашним животным, кошкам, собакам, мышам, крысам) и более предпочтительно, людям. Для доставки соединения или фармацевтической композиции пациенту может применяться любой способ введения. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, соединение формулы (I), вводится перорально. В других вариантах осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, соединение формулы (I), вводится парентерально.

Соединения формулы (I) могут ингибировать активность диацилглицеринкиназы альфа и дзета ($DGK\alpha/\zeta$). Например, соединения формулы (I) могут применяться для ингибирования активности $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$ в клетке или у индивидуума, нуждающегося в модуляции $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, путем введения ингибирующего количества соединения формулы (I) или его соли. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний, связанных с активностью или экспрессией, включая аномальную активность и/или сверхэкспрессию, $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$ у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения формулы (I) или его фармацевтической композиции. Примеры заболеваний могут включать любое заболевание, нарушение или состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или ферментативной активностью $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, например, сверхэкспрессией или аномальной активностью. Заболевание, ассоциированное с $DGK\alpha$ и $DGK\zeta$, также может включать любое заболевание, нарушение или

состояние, которое можно предотвратить, облегчить симптомы или вылечить путем модуляции ферментативной активности DGK α и DGK ζ . Примеры заболеваний, связанных с DGK α и DGK ζ , включают рак и вирусные инфекции, такие как ВИЧ-инфекция, гепатит В и гепатит С.

В одном аспекте соединение(я) формулы (I) вводят последовательно перед введением иммуноонкологического агента. В другом аспекте соединение(я) формулы (I) вводят одновременно с иммуноонкологическим агентом. В еще одном аспекте соединение(я) формулы (I) вводят последовательно после введения иммуноонкологического агента. В другом аспекте соединения формулы (I) могут быть скомбинированы совместно с иммуноонкологическим агентом.

Иммуноонкологические агенты включают, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело или другую биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В одном аспекте антитело представляет собой моноклональное антитело. В другом аспекте моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

В одном аспекте иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимуляторного (включая костимуляторный) рецептора или (ii) антагонист ингибиторного (включая коингибиторный) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят к усилению антиген-специфических Т-клеточных ответов (часто называемых регуляторами иммунных контрольных точек).

Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, является семейство B7, которое включает 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. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, представляет собой семейство молекул TNF, которые связываются с родственными членами семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-1, 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.

В одном аспекте Т-клеточные ответы могут быть стимулированы комбинацией соединения формулы (I) и одного или более из (i) антагонистов белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторов иммунных контрольных точек), таких как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-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) агонистов белка, который стимулирует активацию Т-клеток, таких как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-1, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие агенты, которые могут быть объединены с соединениями формулы (I) для лечения рака, включают антагонистов ингибиторных рецепторов NK-клеток или агонистов активирующих рецепторов NK-клеток. Например, соединения формулы (I) могут быть объединены с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Кроме того, другие агенты для комбинированной терапии включают агенты, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические анти-CSF-1R антитела, включая RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249; WO 13/169264; WO 14/036357).

В другом аспекте соединения формулы (I) могут применяться с одним или более агонистическими агентами, которые лигируют положительные костимуляторные рецепторы, блокирующими агентами, которые ослабляют передачу сигналов через ингибиторные рецепторы, антагонистами и одним или более агентами, которые системно увеличивают частоту антиопухолевых Т-клеток, агентами, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют соединение с ингибиторным рецептором (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, с применением моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или путем истощения *ex vivo* связанных с микрогранулами антител к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предотвращают анемию или истощение Т-клеток) и агентами, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление на участках опухоли. В одном аспекте иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4, такой как антагонистическое антитело к CTLA-4. Подходящие антитела против CTLA-4 включают, например, YERVOY (ипилиумаб) или тремелиумаб.

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1, такой как антагонистическое антитело к PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или МЕДИ-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). Иммуноонкологический агент может также включать пидилиумаб (CT011), хотя его специфичность в отношении связыва-

ния PD-1 подвергается сомнению. Другой подход к нацеливанию на рецептор PD-1 - это рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-фрагментом IgG1, который называется AMP-224.

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1, такой как антагонистическое антитело к PD-L1. Подходящие антитела к PD-L1 включают, например, MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874), и MSB0010718C (WO 2013/79174).

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3, такой как антагонистическое антитело к LAG-3. Подходящие антитела к LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO 10/19570, WO 14/08218), или IMP-731 или IMP-321 (WO 08/132601, WO 09/44273).

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO 12/32433).

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR, такой как агонистическое антитело к GITR. Подходящие антитела к GITR включают, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 06/105021, WO 09/009116) и MK-4166 (WO 11/028683).

В другом аспекте иммуноонкологический агент является антагонистом IDO. Подходящие антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO 2006/122150, WO 07/75598, WO 08/36653, WO 08/36642), индоксимод, BMS-986205 или NLG-919 (WO 09/73620, WO 09/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40, такой как агонистическое антитело к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, МЕДИ-6383 или МЕДИ-6469.

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L, такой как антагонистическое антитело к OX40. Подходящие антагонисты OX40L включают, например, RG-7888 (WO 06/029879).

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40, такой как агонистическое антитело к CD40. В еще одном варианте осуществления иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40, такой как антагонистическое антитело к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетумумаб.

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27, такой как агонистическое антитело к CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, например, варлилумаб.

В другом аспекте иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO 11/109400).

Комбинированная терапия предназначена для охвата введения этих терапевтических агентов последовательным образом, то есть, когда каждый терапевтический агент вводится в разное время, а также введения этих терапевтических агентов или, по меньшей мере, двух терапевтических агентов, по существу, одновременно. Практически одновременное введение может быть выполнено, например, путем введения субъекту единичной дозированной лекарственной формы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или в нескольких единичных дозированных лекарственных формах для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или различными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты комбинации могут быть введены перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические агенты могут быть введены перорально, или все терапевтические агенты могут быть введены путем внутривенной инъекции. Комбинированная терапия также может охватывать введение терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными методиками лечения (например, хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время до тех пор, пока достигается положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект все же достигается, когда немедикаментозное лечение временно прекращается с момента введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели.

В контексте данного документа термин "клетка" предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может представлять собой часть образца ткани, взятой из организма, такого как организм млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в культуре клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, существующую в орга-

низме, таком как организм млекопитающего.

В контексте данного документа термин "контактирование" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "контактирование" фермента DGK α и DGK ζ с соединением формулы (I) включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему DGK α и DGK ζ , а также, например, введение соединения формулы (I) в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий ферменты DGK α и DGK ζ . Термин "ингибитор 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 DGK α и DGK ζ может быть обратимым или необратимым ингибитором DGK α и DGK ζ . "Обратимый ингибитор DGK α и DGK ζ " представляет собой соединение, которое обратимо ингибирует ферментативную активность DGK α и DGK ζ либо на каталитическом сайте, либо на некаталитическом сайте, и "необратимый ингибитор DGK α и DGK ζ " представляет собой соединение, которое необратимо разрушает ферментативную активность DGK α и DGK ζ , образуя ковалентную связь с ферментом.

Типы онкологических заболеваний, которые можно лечить соединением формулы (I), включают, но не ограничиваются ими, рак головного мозга, рак кожи, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак груди, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак толстой кишки, рак крови, рак легких и рак костей. Примеры таких типов рака включают нейробластома, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейная аденоматозная полипозная карцинома и наследственный неполипозный колоректальный рак, карцинома пищевода, карцинома губ, карцинома гортани, карцинома гипотаринкса, карцинома языка, карцинома слюнной железы, карцинома желудка, аденокарцинома, медуллярная карцинома щитовидной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы, карцинома почек, паренхиматозная карцинома почек, карцинома яичников, карцинома шейки матки, карцинома тела матки, карцинома эндометрия, карцинома хориона, карцинома поджелудочной железы, карцинома простаты, карцинома яичка, карцинома молочной железы, карцинома мочевыводящих путей, меланома, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиомы, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, острый лимфатический лейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), острый миелолейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), Т-клеточный лейкоз взрослых, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL), гепатоклеточная карцинома, карцинома желчного пузыря, бронхиальная карцинома, мелкоклеточная карцинома легкого, немелкоклеточная карцинома легкого, множественная миелома, базалиома, тератома, ретинобластома, меланома сосудистой оболочки, семинома, рабдомиосаркома, краниофарингиома, остеосаркома, хондросаркома, миосаркома, липосаркома, фибросаркома, саркома Юинга и плазмоцитомы.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, стимуляторы иммунной системы, иммунодепрессанты, радиация, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2 и GM-CSF) и/или ингибиторы тирозинкиназы могут необязательно применяться в комбинации с соединениями формулы (I) для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с DGK α и DGK ζ . Такие агенты могут комбинироваться с соединениями по изобретению в единичной дозированной лекарственной форме, или эти агенты могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, мустарген, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урамустин, хлорметин, циклофосфамид (CYTOXAN®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентифосфорамин, бусульфид, кармустилин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

При лечении меланомы подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями формулы (I) включают: дакарбазин (DTIC), необязательно, вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами, такими как кармустилин (BCNU) и цисплатин; "Дартмутский протокол", состоящий из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластин и DTIC, темозоломид или YERVOY™. Соединения формулы (I) также могут комбинироваться с иммунотерапевтическими лекарственными препаратами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF), при лечении меланомы. Соединения формулы (I) также могут применяться в комбинации с вакцинотерапией при лечении меланомы. Антимеланомные вакцины в некоторой степени похожи на противовирусные вакцины, которые применяются для предотвращения заболеваний, вызываемых вирусами, такими как полиомиелит, корь и инфекционный паротит. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть введены пациенту, чтобы стимулировать иммунную систему организма и разрушить клетки меланомы.

Меланомы, которые затрагивают только руки или ноги, также можно лечить комбинацией агентов, включая одно или более соединений формулы (I), применяя методику изолированной гипертермической

перфузии конечностей. В этом протоколе лечения временно отделяют кровообращение пораженной конечности от остальной части тела и вводят высокие дозы химиотерапии в артерию, питающую конечность, таким образом обеспечивая высокие дозы в области опухоли, не подвергая внутренние органы этим дозам, которые в противном случае могли бы вызывать серьезные побочные эффекты. Обычно жидкость нагревается до 38,9-40°C. Мелфалан представляет собой лекарственный препарат, наиболее часто применяемый в этой химиотерапевтической процедуре. Это может быть проведено с другим агентом, называемым фактором некроза опухоли (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, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ара-С, паклитаксел (Taxol), митрамицин, дезоксико-формицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (особенно IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбин, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гемопозитические факторы роста. Другой противораковый агент (агенты) включает терапевтические антитела, такие как трастузумаб (HERCEPTIN®), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10 или TGF- β).

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4. Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адьюванты или адоптивный перенос Т-лимфоцитов. Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Фармацевтическая композиция по изобретению может необязательно включать, по меньшей мере, один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). "Ингибитор сигнальной трансдукции" представляет собой агент, который избирательно ингибирует одну или более жизненно важных стадий в сигнальных путях при нормальной функции раковых клеток, тем самым приводя к апоптозу. Подходящие STI включают, но не ограничиваются ими: (i) ингибиторы киназы bcr/abl, такие как, например, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназы (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-744,832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt, такие как, например, рапамицин (см., например, Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) ингибиторы киназы клеточного цикла, такие как, например, флавопиридол и UCN-01 (см., например, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы, такие как, например, LY294002 (см., 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 находиться в отдельных фармацевтических композициях. В конкретном варианте 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 применяется более чем одно соединение формулы (I) и/или STI, эти соединения могут быть введены в любом порядке. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения хронической вирусной инфекции у пациента, содержащей, по меньшей мере, одно соединение формулы (I), необязательно, по меньшей мере, одно химиотерапевтическое лекарственное средство и, необязательно, по меньшей мере, один противовирусный агент в фармацевтически приемлемом носителе.

Также представлен способ лечения хронической вирусной инфекции у пациента путем введения эффективного количества вышеуказанной фармацевтической композиции. В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения пациенту одновременно или последовательно вводят, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) и, по меньшей мере, один химиотерапевтический агент. 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 в одно и то же время. Кроме того, когда применяется более одного соединения формулы (I) и/или химиотерапевтического агента, соединения могут быть введены в любом порядке. Аналогично, любой противовирусный агент или STI также могут быть введены в любой момент относительно введения соединения формулы (I).

Хронические вирусные инфекции, которые можно лечить с помощью настоящего комбинаторного лечения, включают, но не ограничиваются ими, заболевания, вызываемые: вирусом гепатита С (HCV), вирусом папилломы человека (EBV), цитомегаловирусом (CMV), вирусом простого герпеса (HSV), вирусом Эпштейна-Барр (EBV), вирусом ветряной оспы, вирусом Коксаки, вирусом иммунодефицита человека (HIV). В частности, что паразитарные инфекции (например, малярию) также можно лечить указанными выше способами, где соединения, известные для лечения паразитарных состояний, необязательно добавляются вместо противовирусных агентов.

Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для применения в комбинации с соединением формулы (I), могут содержать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства. Примеры подходящих NRT включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир; BCH-I0652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и бета-L-2',3'-дikleокси-5-фтор-цитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диамино-пуридин диоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); дела-вирадин (BNAF, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (MK-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир; DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project № 11607. Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, которые можно применять, например, при лечении или профилактике заболеваний или нарушений, связанных с DGK α и DGK ζ , и других заболеваний, упомянутых в настоящем документе, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или более различных обычных компонентов фармацевтического набора, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, как будет очевидно для специалистов в данной области. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по введению и/или руководства по смешиванию компонентов.

Комбинированная терапия предполагает введение этих терапевтических агентов последовательным образом, то есть, когда каждый терапевтический агент вводится в разное время, а также введение этих терапевтических агентов или, по меньшей мере, двух терапевтических агентов, главным образом, одновременно. Практически одновременное введение может быть выполнено, например, путем введения субъекту единичной дозированной лекарственной формы, содержащей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента, или нескольких единичных дозированных лекарственных форм для каждого из терапевтических агентов. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического агента может осуществляться любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямое всасывание через ткани слизистой оболочки. Терапевтические агенты могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первый терапевтический агент выбранной комбинации может быть введен путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические агенты 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 терапевтических агентов, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными способами лечения (например, хирургическое вмешательство или лучевая терапия). Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, это немедикаментозное лечение может проводиться в любое подходящее время при условии, что достигается положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях, положительный эффект все же достигается, когда немедикаментозное лечение временно отменяется во время введения терапевтических агентов, возможно, на дни или даже недели. Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений формулы (I), объединенных вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями, и необязательно одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными выше.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены для любого из описанных здесь при-

менений любыми подходящими способами, например, перорально, в виде таблеток, капсул (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или высвобождением с задержкой по времени), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий (в том числе наносуспензий, микросуспензий, высушенных распылением дисперсий), сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или инфузионными способами (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекций); назально, включая введение в носовые перегородки, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Они могут быть введены по отдельности, но обычно будут вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте настоящего описания означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или среду-носитель, такое как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, добавка для производства (например, смазывающее вещество, тальк, магнезия, стеарат кальция или цинка или стеариновая кислота), или материал для инкапсулирования растворителя, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в значении, что он совместим с другими ингредиентами препарата, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или среду-носитель, такие как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие поток, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и дозирующие агенты, в зависимости от характера способа введения и дозированных лекарственных форм; и не причинять вреда пациенту. Термин "фармацевтическая композиция" обозначает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтически приемлемые носители составлены в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, без ограничения: тип и природу входящего в рецептуру активного агента; субъекта, которому должна быть введена композиция, содержащая агент; предполагаемый путь введения композиции и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые дозированные лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при этом такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по разным причинам, например, стабилизация активного агента, связующие и т.д., которые хорошо известны специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, обуславливающих их выбор, можно найти во множестве легкодоступных источников, таких как, например, Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

Режим дозирования соединений по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его режим и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинское показание и вес реципиента; характер и степень тяжести симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; способ введения, почечная и печеночная функция пациента и желаемый эффект.

В качестве общего руководства ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента при применении для достижения указанных результатов будет находиться в диапазоне от около 0,001 до около 5000 мг в день, предпочтительно, от около 0,01 до около 1000 мг в день, и наиболее предпочтительно, от около 0,1 до около 250 мг в день. Внутривенно наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде единичной суточной дозы или общую суточную дозу можно вводить разделенными дозами по два, три или четыре раза в день. Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (в совокупности именуемыми здесь как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например, пероральными таблетками, капсулами, эликсирами и сиропами и т.д. в соответствии с обычными фармацевтическими методиками. Дозированные лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 до около 2000 миллиграммов активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент будет как правило присутствовать в количестве около 0,1-95% по массе в расчете на общую массу композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит, по меньшей мере, одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № L. Типичный препарат для инъекций получают в асептических условиях путем помещения, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, лиофильной сушки в асептических условиях и герметизации. Для применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения инъекционного

препарата.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Не обязательно, соединения по настоящему изобретению могут применяться отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в комбинации с одним или более другим терапевтическим агентом (агентами), например, противораковым агентом или другим фармацевтически активным веществом.

Независимо от выбранного пути введения соединения по настоящему изобретению, которые можно применять в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют в фармацевтически приемлемые дозированные лекарственные формы с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, которое эффективно для достижения терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичными для пациента.

Выбранный уровень дозирования будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизм конкретного применяемого соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую медицинскую историю пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Врач или ветеринар, обладающий средним уровнем знаний в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать вводить дозы соединений по изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, с уровней, более низких, чем требуемые для достижения терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до достижения эффекта.

В общем, подходящей суточной дозой соединения изобретения будет такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза как правило будет зависеть от факторов, описанных выше. Обычно пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по данному изобретению для пациента будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 50 мг на килограмм массы тела в день.

Если желательно, эффективная суточная доза активного соединения может вводиться в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в единичных лекарственных формах. В некоторых аспектах изобретения дозировка составляет одно введение в день. Хотя возможно соединение по настоящему изобретению вводить отдельно, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтического препарата (композиции).

Вышеупомянутые другие терапевтические агенты, когда они применяются в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут применяться, например, в тех количествах, которые указаны в "Настольном справочнике врачей" (Physicians' Desk Reference, PDR), или как иным образом определено специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент (агенты) могут быть введены до, одновременно или после введения соединений по изобретению.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью множества методик, доступных специалистам в области органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалист в данной области может применять для получения соединений, раскрытых в данном документе. Специалистам в данной области будут очевидны различные способы получения соединений по настоящему изобретению. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные способами, описанными на общих схемах, приведены в разделе ПРИМЕРЫ, изложенном ниже. Получение гомохиральных примеров может проводиться с помощью методик, известных специалистам в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов или диастереомеров с помощью препаративной ВЭЖХ с хиральной фазой. Альтернативно, соединения примера могут быть получены способами, известными как получение энантиомерно или диастереомерно обогащенных продуктов. Реакции и методики, описанные в этом разделе, проводят в растворителях, соответствующих применяемым реагентам и материалам, и являются подходящими для осуществляемых превращений. Кроме того, в описании способов синтеза, приведенных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, выбраны как стандартные условия для этой реакции, которая должна быть легко

распознана специалистом в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут сразу очевидны для специалиста в данной области, с альтернативными вариантами, необходимыми при наличии несовместимых заместителей.

Иногда это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить соединение по настоящему изобретению. Также будет понятно, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Авторитетным источником для грамотного специалиста-практика, описывающим множество альтернатив, является Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007).

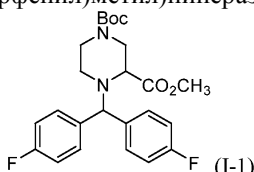
Примеры

Следующие Примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Дополнительные сокращения, применяемые в примерах и в других местах этой заявки, определены выше. Обычные промежуточные соединения, как правило, являются полезными для получения более чем одного Примера и идентифицируются последовательно (например, Промежуточное соединение 1, Промежуточное соединение 2 и т.д.) и сокращенно обозначаются как Int. 1 или I1, Int. 2 или I2 и т.д. Соединения примеров идентифицируются Примером и стадией, на которой они были получены (например, "1-A" обозначает Пример 1, стадия A), или только Примером, где соединение является указанным в заголовке соединением Примера (например, "1" обозначает соединение, указанное в заголовке Примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные способы получения промежуточных соединений или примеров. Часто химики, квалифицированные в области синтеза, могут разработать альтернативные способы получения, которые могут быть желательными на основе одного или более критериев, таких как более короткое время реакции, менее дорогие исходные материалы, простота проведения реакции или выделения, улучшенный выход, чувствительность к катализу, исключение токсичных реагентов, доступность специализированного оборудования и уменьшение количества линейных стадий и т.д. Целью описания альтернативных способов получения является дальнейшее обеспечение возможности получения примеров по настоящему изобретению. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в приведенных в общих чертах Примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерическими заменителями, известными в данной области, например, замена группы карбоновой кислоты на тетразол или фосфатный фрагмент. Данные ^1H ЯМР, полученные в дейтерированном диметилсульфоксиде, использовали с подавлением сигнала воды при обработке данных. Представленные спектры не скорректированы на эффекты подавления сигнала воды. Протоны, смежные с частотой подавления сигнала воды 3,35 ppm (частей на миллион), демонстрируют уменьшенную интенсивность сигнала.

Аббревиатура

Ac ацетил;
 ACN ацетонитрил;
 AcOH уксусная кислота;
 Ac₂O уксусный ангидрид;
 anhyd. безводный;
 aq. водный;
 Bn бензил;
 BOC трет-бутоксикарбонил;
 BOP бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат;
 Bu бутил;
 CV объем колонки;
 DAST диэтиламиносеры трифторид;
 DCM дихлорметан;
 DEA диэтиламин;
 DIEA или DIPEA диизопропилэтиламин;
 DMA N,N-диметилацетамид;
 DMAP 4-диметиламинопиридин;
 DMF диметилформамид;
 DMSO диметилсульфоксид;
 dppe 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
 Et этил;
 EtOAc этилацетат;
 Et₂O диэтиловый эфир;

EtOH этанол;
 Et₃N триэтиламин;
 h, hours или hrs час (часы);
 HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b] пиридиния 3-оксид гексафторфосфат);
 HCl хлористоводородная кислота;
 HPLC жидкостная хроматография высокого давления;
 HMDS бис(триметилсилил)амид калия;
 KOAc ацетат калия;
 LAlH алюмогидрид лития;
 LC жидкостная хроматография;
 ЖХ-МС жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 M молярность;
 mM миллимолярность;
 Me метил;
 MeI метилиодид;
 MeOH метанол;
 Mesyl-Cl метансульфонилхлорид;
 МГц мегаГерц;
 mins минута (минуты);
 M⁺ (M+H)⁺;
 MS масс-спектрометрия;
 n или N нормальность;
 NBS N-бромсукцинимид;
 NCS N-хлорсукцинимид;
 NH₄OAc ацетат аммония;
 nM наномолярность;
 NMP N-метилпирролидинон;
 Pd₂(dba)₃ трис-(дибензилиденацетон)дипалладий;
 PdCl₂(dppf) [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);
 Pd(PPh₃)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладий;
 pet ether петролейный эфир;
 Ph фенил;
 POCl₃ оксихлорид фосфора;
 rt или Ret time время удерживания;
 sat. насыщенный;
 Selectfluor® 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат);
 t-BuOH третичный бутанол;
 TBAI тетрабутиламмоний иодид;
 TEA триэтиламин;
 TFA трифторуксусная кислота;
 TFAA трифторуксусный ангидрид;
 THF тетрагидрофуран;
 TLC тонкослойная хроматография;
 TMS-OTf триметилсилил трифлат;
 Xantphos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.
 Промежуточное соединение 1.
 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат

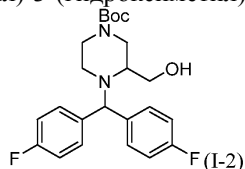


К раствору 4,4'-(хлорметиле)бис(фторбензол) (1.5 г, 6.29 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1-(трет-бутил) 3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилат (1.842 г, 7.54 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (3.29 мл, 18.86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с этилацетатом (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на

ISCO® (5-10% EtOAc/петролейный эфир; 40 г колонка) с получением 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (2.15 г, 4.82 ммоль, 77% выход). ЖХ-МС: m/z = 447.4 (M+H); время удерживания 2.16 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 2.

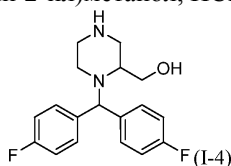
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (1.0 г, 2.24 ммоль) в этаноле (20 мл) при комнатной температуре добавляли NaBH_4 (0.85 г, 22.4 ммоль) и хлорид кальция (1.24 г, 11.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 50-80% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (535 мг, 57.1% выход). ЖХ-МС: m/z = 419.2 (M+H); время удерживания 3.304 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 4.

(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанол, HCl

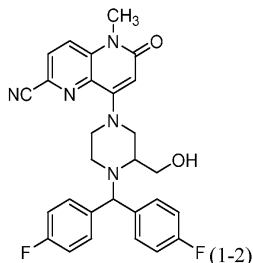


К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0.12 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HCl (0.3 мл, 1.2 ммоль, 4 M в диоксане), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением, и неочищенный продукт растирали с гексаном.

Твердое вещество фильтровали через воронку Шотта, высушивали под вакуумом с получением (1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанола в виде соли HCl (41 мг, 96% выход). ЖХ-МС: m/z = 319.2 (M+H); время удерживания 2.28 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 1 и 2.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

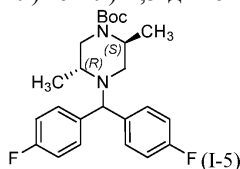


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (Промежуточное соединение 32) (100 мг, 0.300 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.157 мл, 0.900 ммоль) и (1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанол (143 мг, 0.450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. (Метод ВЭЖХ: колонка - Sun-

fire C18, 150×19 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0-100% В за 18 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин) с получением пика-1 (энантиомер 1) и пика-2 (энантиомер 2). Фракцию-1 (пик-1) концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли (EtOH/H₂O, 1:5) и лиофилизировали с получением примера 1 (2.7 мг, 1.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 502.2 (M+H); время удерживания 1.977 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (dd, J=8.7, 5.7 Гц, 4H), 7.15 (q, J=8.8 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (br. s., 2H), 3.88 (d, J=11.0 Гц, 1H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.89-2.79 (m, 2H). Фракцию-2 (пик-2) концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли (EtOH/H₂O, 1:5) и лиофилизировали с получением примера 2 (3.4 мг, 2.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 502.2 (M+H); время удерживания 1.978 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8.7 (J=5.7 Гц, 4H), 7.15 (q, J=8.8 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (t, J=5.1 Гц, 1H), 3.89 (d, J=9.8 Гц, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35 (d, J=2.4 Гц, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 3H).

Промежуточное соединение 5.

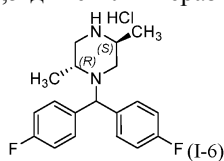
трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (3.76 г, 15.75 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (2.25 г, 10.50 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (5.50 мл, 31.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с этилацетатом (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на ISCO® (5-10% EtOAc/петролейный эфир; 80 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (3.55 г, 81% выход). ЖХ-МС: m/z = 417.4 (M+H); время удерживания 1.561 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 6.

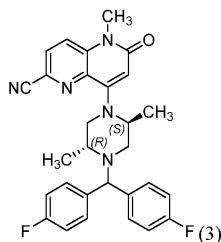
(2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин гидрохлорид



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1.441 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 M HCl (1.801 мл, 7.20 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением, и неочищенное вещество растирали с гексаном. Твердое вещество фильтровали через воронку с фильтром Шотта, высушивали под вакуумом с получением (2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, соли HCl (437 мг, 86% выход). ЖХ-МС: m/z = 317.4 (M+H); время удерживания 1.53 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 3.

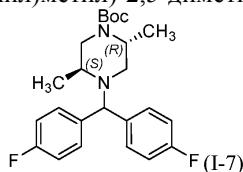
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (40 мг, 0.12 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.063 мл, 0.360 ммоль) и (2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин (57.0 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. (Метод ВЭЖХ: колонка: DAD 1: Bridge Phenyl (250×4.6 мм) 5 мкм, DAD-2: Inersil ODS (250×4.6 мм) 5 мкм, скорость потока: 2 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде, pH: 4.5, подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил: 50:50, градиент = 60-100% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.6 мг, 12.2% выход); ЖХ-МС: m/z, 500.3 (M+H); время удерживания 2.47 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.86 (dd, J=11.6, 3.5 Гц, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 7.

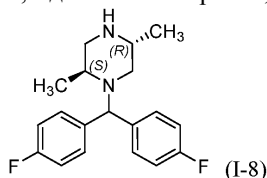
трет-бутил (2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору бис(4-фторфенил)метил трифторметансульфоната (500 мг, 1.419 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (365 мг, 1.703 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.744 мл, 4.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле на ISCO® (5-10% EtOAc/петролейный эфир; 12 г колонка) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (195 мг, 33.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 417.2 (M+H); время удерживания 4.125 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 8.

(2S,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl

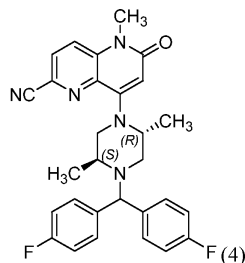


К раствору трет-бутил (2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 0.456 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М раствор HCl (0.570 мл, 2.281 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением, и неочищенный продукт растирали с гексаном. Твердое вещество фильтровали через воронку с фильтром Шотта и высушивали под вакуумом с получением (2S,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-

диметилпиперазина, соли HCl (142 мг, 88% выход); ЖХ-МС: $m/z = 317.4$ (M+H); время удерживания 1.33 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters AcquityUPLC ВЕН C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 4.

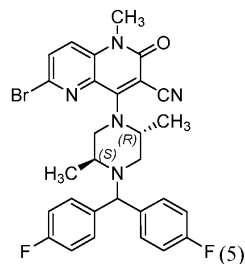
8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (45.3 мг, 0.136 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.06 мл, 0.34 ммоль) и (2S,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, соль HCl (40 мг, 0.113 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. (Метод ВЭЖХ: колонка: DAD 1: Bridge Phenyl (250×4.6 мм) 5 мкм; DAD-2: Inertsil ODS (250×4.6 мм) 5 мкм; скорость потока: 2 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде, pH: 4.5; подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил: 50: 50; градиент = 70-100% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; детектирование: УФ при 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (8.6 мг, 15.19% выход); ЖХ-МС: $m/z = 500.3$ (M+H); время удерживания 2.398 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН XR C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.15 (q, $J=8.8$ Гц, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.69 (d, $J=12.7$ Гц, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.07 (d, $J=7.1$ Гц, 1H), 2.86 (dd, $J=11.9, 3.5$ Гц, 1H), 2.33 (d, $J=11.2$ Гц, 1H), 1.30 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.06 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Пример 5.

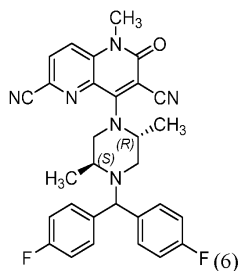
4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (80 мг, 0.194 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.102 мл, 0.582 ммоль) и (2S,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, соль HCl (75 мг, 0.214 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 50-80% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (95 мг, 85% выход); ЖХ-МС: $m/z = 578.2$ (M+H); время удерживания 3.916 мин.

Пример 6.

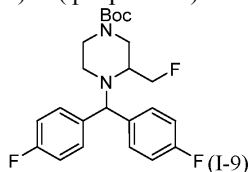
8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К раствору 4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0.138 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли цинк (1.81 мг, 0.028 ммоль), dppf (4.60 мг, 8.30 мкмоль) и цианид цинка (32.5 мг, 0.277 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 с последующим добавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.66 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, применяя следующие условия: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 19 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (4.1 мг, 5.48% выход); ЖХ-МС: $m/z = 525.3$ ($\text{M}+\text{H}$); время удерживания 2.256 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.16 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=11.0, 8.6$ Гц, 2H), 7.63 (dd, $J=10.9, 8.7$ Гц, 2H), 7.25-7.06 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.42 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.40 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 1.44 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.91 (d, $J=6.4$ Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 9.

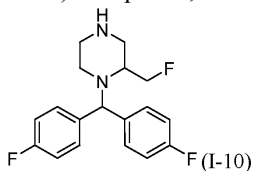
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.358 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0.095 мл, 0.717 ммоль), разбавленный 2 мл DCM, по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водным насыщенным NaHCO_3 . Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-карбоксилата; ЖХ-МС: $m/z = 421.2$ ($\text{M}+\text{H}$); время удерживания 4.114 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C ; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 10.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(фторметил)пиперазин, HCl

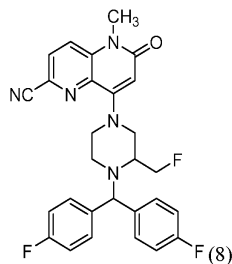


К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 0.428 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HCl (2.14 мл, 4.28 ммоль) в виде 4 M раствора в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, выпаривали под пониженным давлением, и неочищенное вещество растирали с гексаном. Твердое вещество фильтровали через воронку Шотта, высушивали под вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(фторметил)пиперазина, HCl (115 мг, 75% выход); ЖХ-МС: $m/z = 321.2$ ($\text{M}+\text{H}$); время удерживания 2.698 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C ; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 8.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-

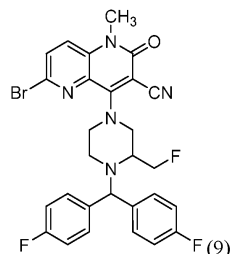
нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (39.2 мг, 0.118 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.044 мл, 0.252 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(фторметил)пиперазин, соль HCl (30 мг, 0.084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония, pH-4.5, с уксусной кислотой; подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил (1:1); градиент: 50-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (6.8 мг, 15.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 504.3 (M+H); время удерживания 2.16 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.55-7.33 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.26-2.91 (m, 4H).

Пример 9.

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

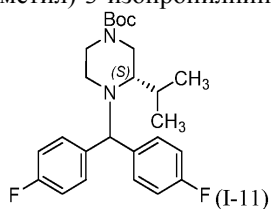


К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (20 мг, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли DIPEA (0.025 мл, 0.146 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(фторметил)пиперазин, соль HCl (26.0 мг, 0.07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч.

Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-50% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (6.7 мг, 22.5% выход); ЖХ-МС: m/z = 582.2 (M+H); время удерживания 2.171 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.59 (br. s., 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 5.31 (br. s., 1H), 4.20 (d, J=13.7 Гц, 1H), 4.09 (d, J=11.0 Гц, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1H), 3.18 (s, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 11.

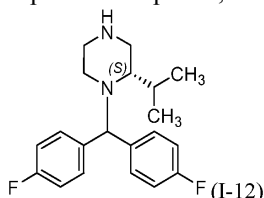
трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.784 г, 3.28 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли трет-бутил (S)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат (0.5 г, 2.19 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1.147 мл, 6.57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с этилацетатом (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле на ISCO® (5-10% EtOAc/петролейный эфир; 24 г колонка) с получением трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (425 мг, 45.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 431.2 (M+H); время удерживания 2.215 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 12.

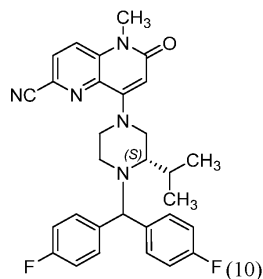
(S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин, HCl



К раствору трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0.581 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HCl (0.176 мл, 5.81 ммоль) в виде 4 М раствора в диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением, и неочищенный продукт растирали с гексаном. Твердое вещество фильтровали через воронку Шотта, высушивали под вакуумом с получением ((S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, соли HCl. ЖХ-МС: m/z = 331.4 (M+H); время удерживания 1.54 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 10.

(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

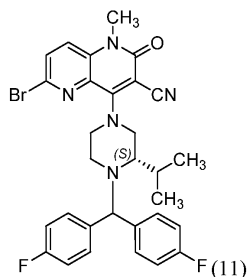


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (50 мг, 0.15 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.079 мл, 0.450 ммоль) и (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин, соль HCl (83 мг, 0.225 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. (Метод ВЭЖХ: колонка - Sunfire C18, 150×4.6 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.05% TFA в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центро-

бежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (48.2 мг, 61.9% выход); ЖХ-МС: m/z = 514.3 (M+H); время удерживания 2.521 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.58-7.42 (m, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.82 (dd, J=12.7, 3.7 Гц, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 3.36 (br. s., 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Гц, 3H). Один протон слит с DMSO-d₆.

Пример 11.

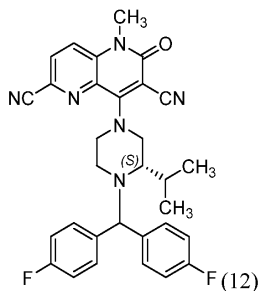
(S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (99 мг, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.114 мл, 0.654 ммоль) и (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин, соль HCl (80 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (15 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 50-80% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (79 мг, 0.133 ммоль, 61.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 594.2 (M+H); время удерживания 1.45 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 12.

(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

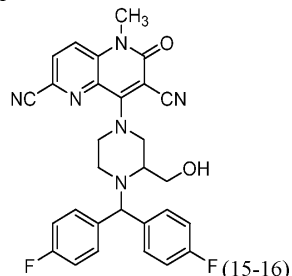


К раствору (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (70 мг, 0.118 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.55 мг, 0.024 ммоль), dppf (3.93 мг, 7.09 мкмоль) и цианид цинка (27.7 мг, 0.236 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N₂ и добавляли Pd₂(dba)₃ (10.82 мг, 0.012 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-73% В за 22 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (8.5 мг, 12.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 539.3 (M+H); время удерживания 2.307 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18

(50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.16 (td, J=8.9, 7.2 Гц, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (dd, J=13.3, 3.3 Гц, 1H), 3.91 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.48 (d, J=3.7 Гц, 1H), 2.26 (dd, J=14.4, 7.1 Гц, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Примеры 15 и 16.

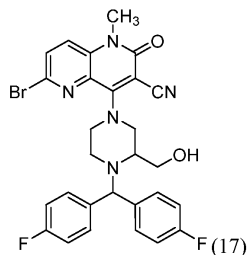
4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0.138 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.802 мг, 0.028 ммоль), dppf (4.58 мг, 8.27 мкмоль) и цианид цинка (32.4 мг, 0.276 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N₂ и добавляли Pd₂(dba)₃ (12.62 мг, 0.014 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (55 мг, 76% выход) в виде рацемической смеси. Рацемическую смесь разделяли путем хирального разделения на энантиомеры 1 и 2. Хиральное разделение (метод ВЭЖХ: колонка - DAD-1: CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 микрон; DAD-2 CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 2 мл/мин): энантиомер 1 (Пример 15, 5.4 мг, 9.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 527.2 (M+H); время удерживания 1.888 мин. (Метод ВЭЖХ: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 5.9 Гц, 4H), 7.27-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.21 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.12 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.89 (dd, J=13.0, 3.4 Гц, 1H), 3.69-3.45 (m, 6H), 3.12 (t, J=10.3 Гц, 1H), 2.84 (d, J=3.4 Гц, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H). Энантиомер 2 (пик-2) (Пример 16, 4.1 мг, 7.36% выход); ЖХ-МС: m/z = 527.2 (M+H); время удерживания 1.888 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 5.9 Гц, 4H), 7.33-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (t, J=5.1 Гц, 1H), 4.21 (d, J=14.2 Гц, 1H), 4.12 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.89 (dd, J=12.6, 3.1 Гц, 1H), 3.69-3.49 (m, 5H), 3.12 (t, J=10.4 Гц, 1H), 2.84 (d, J=4.2 Гц, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H).

Пример 17.

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

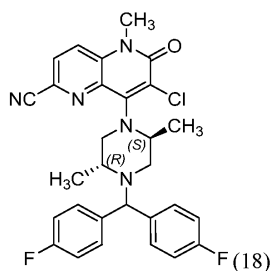


К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (20 мг, 0.049 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли DIPEA (0.025 мл, 0.146 ммоль) и (1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанол, соль HCl (20.6 мг, 0.058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (10 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над

Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (3.3 мг, 11.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 582.2 (M+H); время удерживания 2.394 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 7.98 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.50 (td, J=9.1, 5.5 Гц, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 5.30 (d, J=3.9 Гц, 1H), 5.18 (d, J=5.1 Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.21 (dd, J=15.2, 8.8 Гц, 1H), 3.88-4.18 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H).

Пример 18.

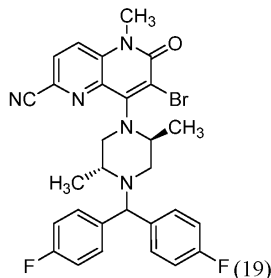
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 0.1 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли NCS (26.7 мг, 0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным NaHCO₃, рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-79% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (39.6 мг, 72.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 534.2 (M+H); время удерживания 2.554 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 8.25-8.10 (m, 2H), 7.59 (dd, J=7.6, 5.6 Гц, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 4.6 Гц, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (d, J=9.8 Гц, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (dd, J=11.2, 3.7 Гц, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.28 (d, J=9.0 Гц, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.97 (d, J=6.1 Гц, 3H).

Пример 19.

8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

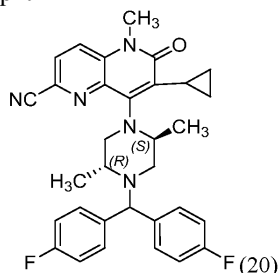


К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (300 мг, 0.601 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли NBS (160 мг, 0.901 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на ISCO® (40-80% EtOAc/петролейный эфир; 80 г колонка) с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (305 мг, 88% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.2$ (M+H); время удерживания 1.297 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 20.

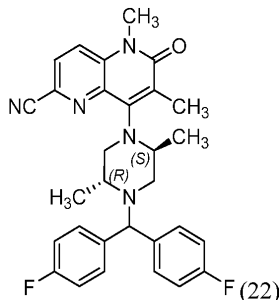
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-циклопропил-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 0.086 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (27.5 мг, 0.259 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (14.85 мг, 0.173 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6.32 мг, 8.64 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Из реакционной смеси удаляли летучие вещества. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-85% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-циклопропил-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.7 мг, 16.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 540.3$ (M+H); время удерживания 2.730 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.16-7.98 (m, 2H), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.29-7.06 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.43 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 1.10 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.02 (d, $J=6.1$ Гц, 4H), 0.92-0.79 (m, 1H), 0.71 (dd, $J=6.1$, 2.9 Гц, 1H).

Пример 22.

8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5,7-диметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

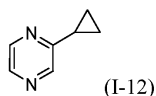


К раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 0.086 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли K_2CO_3 (35.8 мг, 0.259 ммоль) и метилбороновую кислоту (7.76 мг, 0.130 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6.32 мг, 8.64 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 12 ч. Из реакционной смеси удаляли летучие вещества. Остаток растворяли в

этилацетате (50 мл) и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 42% В, 42-82% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5,7-диметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (11.0 мг, 24.8%). ЖХ-МС: $m/z = 514.3$ (M+H); время удерживания 2.647 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.20-8.02 (m, 2H), 7.67-7.40 (m, 4H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.61 (s, 3H), 3.12-2.86 (m, 2H), 2.75 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 2.21-2.00 (m, 4H), 1.17-0.92 (m, 6H).

Промежуточное соединение 12.

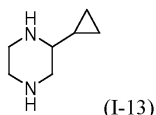
2-циклопропилпиперазин



К раствору 2-хлорпиперазина (500 мг, 4.37 ммоль) в толуоле (20 мл)/воде (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4267 мг, 13.10 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (750 мг, 8.73 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 10 мин и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (319 мг, 0.437 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 12 ч. Из реакционной смеси удаляли летучие вещества. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом. Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combi (24 г колонка с силикагелем, элюируя 30-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-циклопропилпиперазина (259 мг, 2.156 ммоль, 49.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 121.4$ (M+H); время удерживания 0.81 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters AcquityUPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 13.

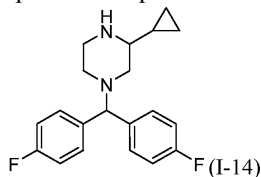
2-циклопропилпиперазин, 2 HCl



К раствору 2-циклопропилпиперазина (255 мг, 2.122 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли оксид платины (IV) (24.10 мг, 0.106 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере H_2 (баллонный) в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали уксусной кислотой и DCM. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Твердое вещество промывали HCl в диоксане под пониженным давлением с получением соли диHCl 2-циклопропилпиперазина (385 мг, 91% выход); ЖХ-МС: $m/z = 127.2$ (M+H); время удерживания 0.361 мин. (Метод ЖХ-МС: Kinetex XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 14.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-циклопропилпиперазин

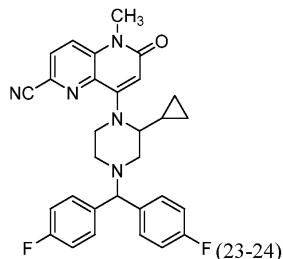


К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.528 г, 2.213 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-циклопропилпиперазин, соль HCl (0.3 г, 1.844 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1.611 мл, 9.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ и растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (10 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пони-

женным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на ISCO® (5-10% метанол/ CHCl_3 ; 24 г колонка) с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-циклопропилпиперазина (123 мг, 0.375 ммоль, 20.31% выход); ЖХ-МС: $m/z = 329.2$ ($M+H$); время удерживания 3.645 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 23 и 24.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



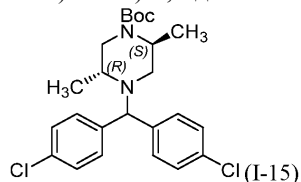
К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (82 мг, 0.247 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли DIPEA (0.108 мл, 0.617 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-циклопропилпиперазин, соль HCl (75 мг, 0.206 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением (энантиомерная смесь). Отдельные энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ. Хиральным разделением (метод ВЭЖХ: колонка - Cellulose-C4 (250×21 мм) 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; детектирование: УФ при 254 нм, скорость потока: 20 мл/мин) энантиомерной смеси получали отдельные энантиомеры. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением отдельных энантиомеров.

Энантиомер 1 (Пример 23, 5.0 мг, 4.71% выход); ЖХ-МС: $m/z = 512.2$ ($M+H$); время удерживания 2.362 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Cellulose-C4 (250×21 мм) 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; детектирование: УФ при 254 нм, скорость потока: 20 мл/мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=8.8, 5.6$ Гц, 4H), 7.23-7.10 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, $J=13.0$ Гц, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 0.41 (dd, $J=8.9, 4.5$ Гц, 1H), 0.30 (dd, $J=7.7, 4.0$ Гц, 1H), -0.11 (dd, $J=9.3, 4.9$ Гц, 1H), -0.41 (dd, $J=9.3, 4.2$ Гц, 1H).

Энантиомер 2: (Пример 24, 4.4 мг, 4.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 512.2$ ($M+H$); время удерживания 2.362 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Cellulose-C4 (250×21 мм) 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; детектирование: УФ при 254 нм, скорость потока: 20 мл/мин); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.14 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 5.5$ Гц, 4H), 7.22-7.12 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 3.61 (dd, $J=11.9, 9.2$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.87 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 0.46-0.37 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H), -0.11 (dd, $J=9.3, 4.4$ Гц, 1H), -0.41 (dd, $J=9.2, 4.3$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 15.

трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

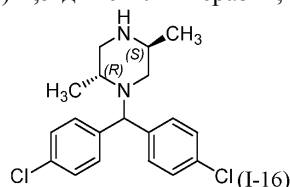


К раствору 4,4'-(бромметилен)бис(хлорбензол) (0.147 г, 0.467 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0.05 г, 0.233 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0.122 мл, 0.700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 82°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ и растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле на ISCO® (5-10% EtOAc/петролейный эфир; 12 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 86% выход); ЖХ-МС: $m/z = 451.2$ ($M+H$); время удерживания 2.532 мин. (Колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6

мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 16.

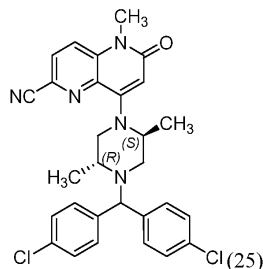
(2R,5S)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.3 г, 0.668 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HCl (0.834 мл, 3.34 ммоль) в 4 М диоксана. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением, и неочищенное вещество растирали с гексаном. Твердое вещество фильтровали через воронку с фильтром Шотта и высушивали под вакуумом с получением (2R,5S)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, соль HCl (неочищенный = 286 мг). ЖХ-МС: m/z = 349.0 (M+H); время удерживания 1.73 мин. (Колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 25.

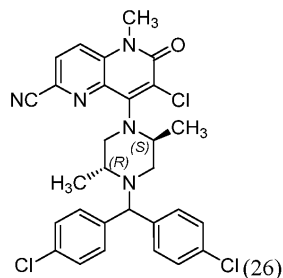
8-((2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.065 г, 0.194 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.068 мл, 0.39 ммоль) и (2R,5S)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, соль HCl (0.05 г, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 41% В, 41-82% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.3 мг, 10.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 532.1 (M+H); время удерживания 2.636 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=8.3$ Гц, 2H), 7.60 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.38 (t, $J=8.4$ Гц, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.68 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.06 (br. s., 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.06 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Пример 26.

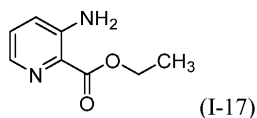
8-((2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.075 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли NCS (20.06 мг, 0.150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. ЖХ-МС смеси показала образование продукта. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. (Метод ВЭЖХ: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-45% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25.2 мг, 52%); ЖХ-МС: m/z = 566.2 (M+H); время удерживания 2.873 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.27-8.07 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.6$ Гц, 4H), 7.38 (dd, $J=8.4, 5.3$ Гц, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.27 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 1.30 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.97 (d, $J=6.1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 17.

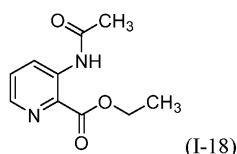
Этил 3-аминопиколинат



К перемешанной суспензии 3-аминопиколиновой кислоты (150 г, 1086 ммоль) в этаноле (1500 мл) при 0-5°C добавляли H_2SO_4 (463 мл, 8688 ммоль) через 1 л капельную воронку в течение 60 мин. После завершения добавления реакционная смесь превратилась в прозрачный коричневый раствор, который нагревали до кипения с обратным холодильником при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную крошку в 10 л стакан с верхним перемешиванием, подщелачивали раствором NH_4OH (потребовалось ~2 л) до pH ~9, и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. В стакане наблюдалось твердое вещество, которое фильтровали через воронку Бюхнера, промывали водой (1 л) и высушивали под вакуумом с получением 60 г продукта в виде не совсем желтого твердого вещества. Маточный раствор, содержащий продукт, трижды экстрагировали DCM (3×1000 мл), объединенный органический слой промывали рассолом (1×1.5 л) и затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением этил 3-аминопиколината (116 г, 691 ммоль, 63.6% выход), включая первые 60 г соединения. ЖХ-МС: m/z = 167.2 (M+H); время удерживания 0.783 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 18.

Этил 3-ацетамидопиколинат

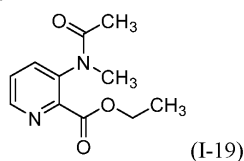


К перемешанному раствору этил 3-аминопиколината (115 г, 692 ммоль) в THF (1000 мл) добавляли Ac_2O (588 мл, 6228 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60°C в атмо-

сфере азота в течение ~7-8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества выпаривали при температуре водяной бани (~ 50°C) под вакуумом с последующим добавлением уксусной кислоты под высоким вакуумом при 50°C с получением не совсем белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с петролейным эфиром (500 мл), перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через воронку Бюхнера и промывали петролейным эфиром (500 мл) при фильтровании, высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 3 ч с получением этил 3-ацетамидопиколината (139 г, 641 ммоль, 93% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 209.3$ (M+H); время удерживания 0.76 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 19.

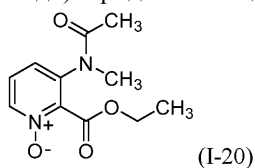
этил 3-(N-метилацетамидо)пиколинат



К перемешанной светло-коричневой суспензии этил 3-ацетамидопиколината (75 г, 360 ммоль) и карбоната цезия (176 г, 540 ммоль) в DMF (750 мл) добавляли метилиодид (36.0 мл, 576 ммоль) при комнатной температуре (наблюдался небольшой экзотермический эффект). Полученную частично коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~8 ч. Реакцию останавливали водой (1500 мл) [наблюдался небольшой экзотермический эффект] и экстрагировали DCM (3×1000 мл). Отделенный органический слой промывали водой (2×1000 мл), и водный слой повторно экстрагировали DCM (2×500 мл). Объединенные органические растворы промывали рассолом (2×1000 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при ~50°C, и затем высушивали под вакуумом при ~60°C с получением коричневого раствора (содержащего некоторое количество DMF). Вещество высушивали под высоким вакуумом для удаления DMF при 58°C в течение 25 мин с получением коричневого твердого вещества, которое растворяли в петролейном эфире (1000 мл), перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, фильтровали через воронку Бюхнера, промывали петролейным эфиром (500 мл) при фильтровании, высушивали под вакуумом в течение 8 ч с получением этил 3-(N-метилацетамидо)пиколината (70 г, 302 ммоль, 84% выход) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 223.2$ (M+H); время удерживания 0.641 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 20.

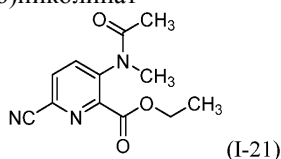
2-(этоксикарбонил)-3-(N-метилацетамидо)пиридин 1-оксид



К перемешанному коричневому прозрачному раствору этил 3-(N-метилацетамидо)пиколината (70 г, 315 ммоль) в DCM (700 мл) при 0-5°C медленно добавляли комплекс пероксида водорода с мочевиной (44.4 г, 472 ммоль) с последующим добавлением трифторуксусного ангидрида (66.7 мл, 472 ммоль) в течение 40 мин с помощью 100 мл капельной воронки. Реакционная смесь затвердевала во время добавления трифторуксусного ангидрида. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~2 ч. Реакцию останавливали 10% раствором NaHCO_3 (700 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали раствором рассола (2×500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-(этоксикарбонил)-3-(N-метилацетамидо)пиридин 1-оксида (70 г, 285 ммоль, 90% выход) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 239.0$ (M+H); время удерживания 0.482 мин. Метод ЖХ-МС: колонка KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 21.

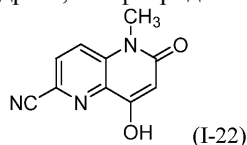
Этил 6-циано-3-(N-метилацетидамо)пиколинат



К перемешанному светло-желтому раствору этил 3-(N-метилацетидамо)-1-(11-оксиданил)-114-пиридин-2-карбоксилата (50 г, 210 ммоль) в DCM (500 мл) при комнатной температуре добавляли триметилсилил цианид (39.4 мл, 294 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и охлаждали до -10°C . Далее медленно добавляли бензоилхлорид (34.1 мл, 294 ммоль) через 50 мл капельную воронку в течение 15 мин с последующим добавлением TEA (41.0 мл, 294 ммоль) через 50 мл капельную воронку в течение 20 мин. Наблюдалась экзотермическая реакция во время добавления TEA. Реакционная смесь превратилась в мутный раствор (соль TEA), который перемешивали в течение 2.5 ч при этой же температуре. Реакцию останавливали 10% раствором NaHCO_3 (500 мл) и экстрагировали DCM (3×300 мл). Объединенный органический раствор промывали рассолом (2×250 мл), затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением светло-желтого сырого вещества. Сырое вещество очищали на колонке RediSep с силикагелем с нормальными фазами на ISCO®, применяя EA/петролейный эфир как элюент. Продукт выделяли с помощью 65-70% EA/петролейный эфир, фракции концентрировали с получением этил 6-циано-3-(N-метилацетидамо)пиколината (43 г, 83% выход) в виде светло-коричневой жидкости; ЖХ-МС: $m/z = 248.0$ (M+H); время удерживания 1.255 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 22.

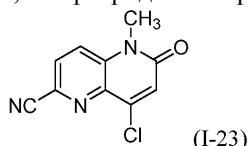
8-Гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору этил 6-циано-3-(N-метилацетидамо)пиколината (0.9 г, 3.64 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли KHMDS (4.80 мл, 4.37 ммоль) при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин и затем перемешивали в течение еще 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C . Реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия (70 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (2×100 мл). Водный слой собирали и подкисляли 1.5н. HCl, чтобы довести pH до ~ 3.0 . Смесь перемешивали в течение 15 мин до образования твердой массы, которую фильтровали через воронку Бюхнера с получением 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (550 мг, 75% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 202.0$ (M+H); время удерживания 0.361 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 23.

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

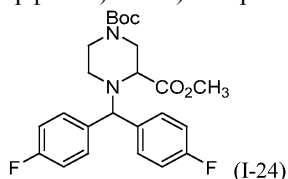


К перемешанному раствору 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.55 г, 2.73 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли POCl_3 (1.53 мл, 16.4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого вещества. Реакционную смесь охлаждали до 0°C . Реакцию останавливали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Реакцию разбавляли DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 8-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.25 г, 29.1% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 220.2$ (M+H); время удерживания 1.528 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB

C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 24.

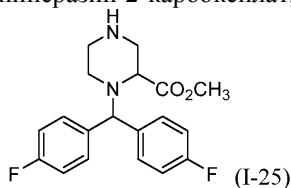
1-(трет-Бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат



К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метил пиперазин-1,3-дикарбоксилата (0.6 г, 2.46 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (1.29 мл, 7.37 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.703 г, 2.95 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO®, применяя 24 г колонку с силикагелем; 8-12% этилацетат/петролейный эфир, с получением 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (140 мг, 0.285 ммоль, 11.62% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 447.2$ (M+H); время удерживания 4.147 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 25.

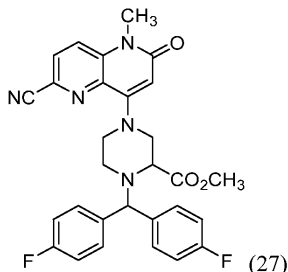
Метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl



Перемешанный раствор 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (70 мг, 0.157 ммоль) в HCl в диоксане (1.0 мл, 4.00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, соль HCl (49 мг, 53.4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 347.3$ (M+H); время удерживания 1.46 мин. Метод ЖХ-МС: колонка AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 мМ ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 27.

Метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат

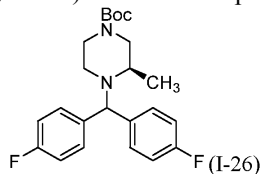


К перемешанному раствору 8-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (22.90 мг, 0.104 ммоль) в DMA (1 мл) и трет-бутаноле (4 мл) добавляли метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль TFA (40 мг, 0.087 ммоль) и карбонат цезия (85 мг, 0.261 ммоль) в атмосфере азота с последующим добавлением хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (3.37 мг, 4.34 мкмоль). Реакционный сосуд погружали в масляную баню при 70°C. Температуру бани поднимали до 90°C в течение 2 мин, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5

мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония, pH 4.5, с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 30-100% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (3.5 мг, 6.23 мкмоль, 7.17% выход). ЖХ-МС: $m/z = 530.2$ (M+H); время удерживания 2.20 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.64 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15(dd, J=12.5, 3.9 Гц, 1H), 3.04 (td, J=11.7, 2.9 Гц, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

Промежуточное соединение 26.

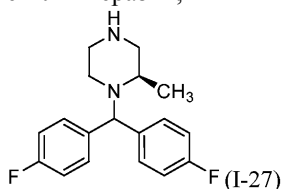
трет-Бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 4.99 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (2.62 мл, 14.98 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (1.4 г, 6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (использовали 24 г колонку с силикагелем; применяя 8-12% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1.45 г, 72.2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 403.2$ (M+H); время удерживания 1.127 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 80% В за 0.5 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 2.5 мин удерживание при 98% В, скорость потока 1.0 мл/мин; затем градиент: 98% В за 1 мин, скорость потока 1.0 мл/мин.

Промежуточное соединение 27.

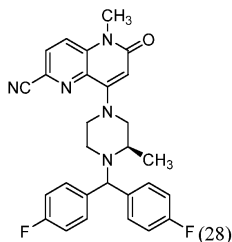
(R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0.45 г, 1.118 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0.431 мл, 5.59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Остаток растирали с DCM и петролейным эфиром и перемешивали в течение 15 мин с получением коричневого твердого вещества, которое фильтровали через воронку Бюхнера с получением (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазина, соли TFA (320 мг, 56.4% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 303.2$ (M+H); время удерживания 2.409 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 28.

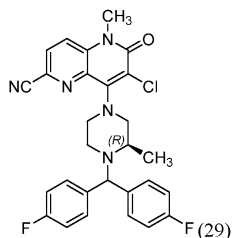
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.182 ммоль) и карбоната цезия (178 мг, 0.546 ммоль) в DMA (1 мл) и трет-бутаноле (4 мл) добавляли (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин, соль TFA (76 мг, 0.182 ммоль) в атмосфере азота, с последующим добавлением хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (7.07 мг, 9.11 мкмоль). Реакционный сосуд погружали в масляную баню при 70°C. Температуру бани повышали до 90°C в течение 2 мин, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH 4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 30-100% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (6.0 мг, 6.5% выход). ЖХ-МС: $m/z = 486.2$ (M+H); время удерживания 2.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.97-4.10 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 29.

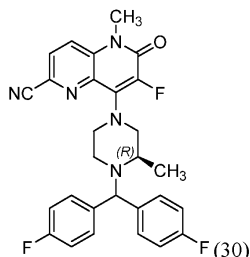
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.082 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли NCS (22.00 мг, 0.165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 30-100% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (18.0 мг, 42.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 520.2$ (M+H); время удерживания 2.475 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Гц, 2H), 7.55 (dd, J=10.5, 8.6 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=10.4, 8.7 Гц, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 1.7 Гц, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, J=12.0, 2.7 Гц, 1H), 3.74-3.53 (m, 4H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.93 (t, J=9.5 Гц, 2H), 2.44 (d, J=11.5 Гц, 1H), 1.04 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 30.

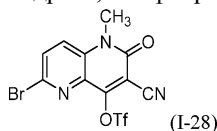
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.082 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизазиобис(2,2,2-октан бис(тетрафторборат) (37.9 мг, 0.107 ммоль) в THF/H₂O (0.5/0.5 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 10% В, 10-40% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (2.2 мг, 5.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 504.2 (M+H); время удерживания 2.385 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.11-8.19 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.49-3.65 (m, 6H), 3.43 (br d, J=2.0 Гц, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 28.

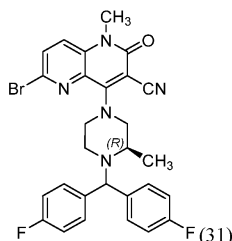
6-Бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



К перемешанному раствору 6-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (0.6 г, 2.14 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TEA (0.896 мл, 6.43 ммоль) и DMAP (0.026 г, 0.214 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0.724 мл, 4.28 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Реакционную смесь разбавляли DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневого твердого вещества. Сырое соединение растирали с DCM и гексаном (1:4) с получением 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (700 мг, 79% выход) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 414.1 (M+H); время удерживания 0.65 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 31.

(R)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил

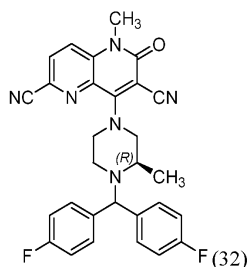


К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил три-

фторметансульфоната (100 мг, 0.243 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.127 мл, 0.728 ммоль) и (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин, соль HCl (82 мг, 0.243 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO®, применяя 12 г колонку с силикагелем; 60-67% этилацетат/петролейный эфир, с получением (R)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (90 мг, 42.7% выход) в виде коричневой смолы; ЖХ-МС: m/z = 566.0 (M+2H); время удерживания 2.23 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 32.

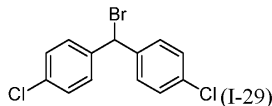
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору (R)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (90 мг, 0.159 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (2.085 мг, 0.032 ммоль) и цианид цинка (37.4 мг, 0.319 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин и добавляли dppf (5.30 мг, 9.57 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.6 мг, 0.016 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод ВЭЖХ: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-60% В за 3.0 мин, скорость потока 17 мл/мин, затем 17 мин удерживание при 60-100% В, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под высоким вакуумом, затем разбавляли ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 1:3) и лиофилизировали на протяжении ночи с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (50 мг, 61.4% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 511.2 (M+H); время удерживания 3.520 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=11.9, 8.7 Гц, 2H), 7.57 (dd, J=11.7, 8.8 Гц, 2H), 7.16 (t, J=8.9 Гц, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.10 (d, J=13.0 Гц, 1H), 4.01 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.86 (dd, J=12.2, 2.9 Гц, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 29.

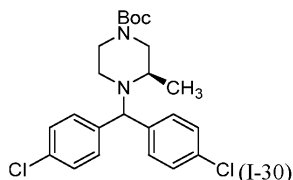
4,4'-(бромметилена)бис(хлорбензол)



К перемешанному раствору бис(4-хлорфенил)метанола (0.75 г, 2.96 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли BBr_3 в DCM (3.6 мл, 3.60 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и разбавляли этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 4,4'-(бромметилена)бис(хлорбензол) (700 мг, 74.8% выход) в виде коричневого твердого вещества. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 40-100% В за 25 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 5 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100% В за 2 мин, скорость потока 1.5 мл/мин; градиент: 100% В за 4 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 30.

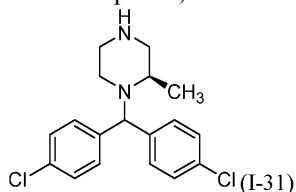
трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.5 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.262 мл, 1.5 ммоль) и 4,4'-(бромметилен)бис(хлорбензол) (237 мг, 0.75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 8-12% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 83% выход) в виде коричневой смолы; ЖХ-МС: $m/z = 437.2$ (M+H); время удерживания 1.945 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 80% В за 0.5 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, 80-98% В за 2.5 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 1.0 мин удерживание при 98% В, скорость потока 1.0 мл/мин.

Промежуточное соединение 31.

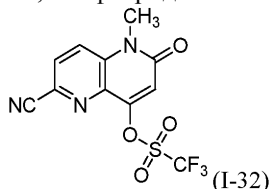
(R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-метилпиперазин, HCl



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0.3 ммоль) в HCl в диоксане (5.0 мл, 165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-метилпиперазина, соль HCl (105 мг, 95% выход) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 337.0$ (M+H); время удерживания 2.457 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 32.

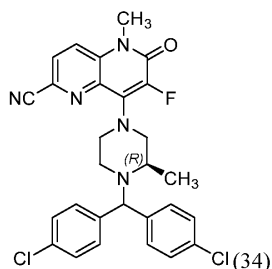
6-Циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



К смеси 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.3 г, 1.49 ммоль), DMAP (0.018 г, 0.15 ммоль) и TEA (0.312 мл, 2.24 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли по каплям трифторметансульфононовый ангидрид (0.269 мл, 1.640 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой, органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.45 г, 81% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 334.2$ (M+H); время удерживания 1.40 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 34.

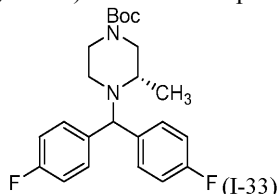
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (45 мг, 0.087 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизазиобис(2,2,2-октан бис(тетрафторборат) (40.0 мг, 0.113 ммоль) в THF/H₂O (0.5/0.5 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10 мин удерживание при 10% В, 10-40% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (1 мг, 2.2% выход). ЖХ-МС: m/z = 536.2 (M+H); время удерживания 2.69 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=8.6, 2.2 Гц, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.52 (d, J=12.5 Гц, 2H), 2.92 (d, J=14.4 Гц, 2H), 2.78 (d, J=10.8 Гц, 1H), 1.15 (d, J=6.4 Гц, 3H). Один протон слит с пиком оставшегося растворителя.

Промежуточное соединение 33.

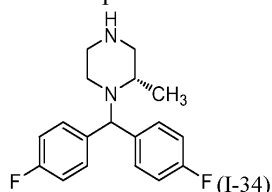
трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2.0 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (5.23 мл, 30 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (3.57 г, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением сырого продукта, который очищали с помощью ISCO® (используя 40 г колонку с силикагелем; применяя 8-12% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 24.9% выход) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 403.3 (M+H); время удерживания 3.01 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 34.

(S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин

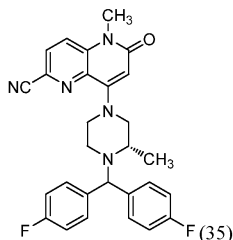


К перемешанному раствору трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 2.485 ммоль) в HCl в диоксане (3.0 мл, 12.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазина, соль HCl (0.7 г, 86% выход) в

виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 303.2$ ($M+H$); время удерживания 1.834 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 35.

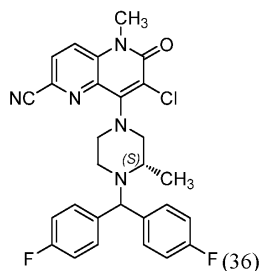
(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (70 мг, 0.210 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.110 мл, 0.630 ммоль) и (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин, соль HCl (71.2 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 30-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 24.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 486.3$ ($M+H$); время удерживания 2.218 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.63-7.42 (m, 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.02 (d, J=11.7 Гц, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.23-3.04 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 36.

(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

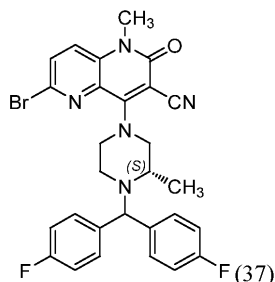


К перемешанному раствору (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.062 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли NCS (16.50 мг, 0.124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 34% В, 34-75% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (21 мг, 64.8% выход); ЖХ-МС: $m/z = 520.2$ ($M+H$); время удерживания 2.937 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (q, J=8.8

Гц, 2H), 7.55 (dd, J=10.5, 8.8 Гц, 2H), 7.57(dd, J=10.5, 8.8 Гц, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 1.5 Гц, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, J=12.0, 2.7 Гц, 1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.44 (d, J=11.5 Гц, 1H), 1.04 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 37.

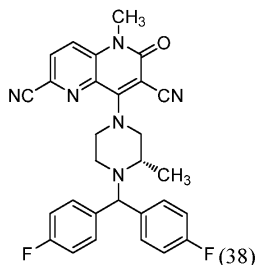
(S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0.243 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.127 мл, 0.728 ммоль) и (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин, соль TFA (101 мг, 0.243 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 12-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (100 мг, 67.9% выход) в виде коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 564.0 (M+H); время удерживания 3.958 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 38.

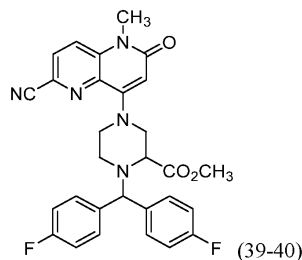
(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору (S)-4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0.142 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.853 мг, 0.028 ммоль) и цианид цинка (33.3 мг, 0.283 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин, добавляли dppf (4.71 мг, 8.50 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (12.98 мг, 0.014 ммоль), и продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ: колонка - SUNFIRE C18 (150×4.6 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 30-60% В за 2.0 мин, скорость потока 20 мл/мин, затем 18 мин удерживание при 60-100% В, скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (20 мг, 27.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 511.2 (M+H); время удерживания 2.158 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=11.9, 3.1 Гц, 2H), 7.56 (dd, J=14.2, 12.0 Гц, 2H), 7.16 (t, J=8.9 Гц, 4H), 4.91 (s, 1H), 4.10 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.01 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.92 (t, J=10.0 Гц, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Примеры 39 и 40.

Метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат

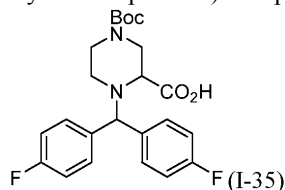


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (130 мг, 0.39 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.204 мл, 1.17 ммоль) и метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (149 мг, 0.390 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч при этой же температуре. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (24 г колонка с силикагелем; применяя 60-64% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (рацемат) в виде коричневого твердого вещества. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1: (R, R) Whelk-01 (250×4.6 мм), 5 мкм; DAD-2: CHIRALPAK AD-H (250×4.6 мм), 5 мкм; метод: 4.0_50_120; соразтворитель: 0.2% аммиак в метаноле.

Пример 39: энантиомер 1: (14.2 мг, 35.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.2$ (M+H); время удерживания 2.210 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 3.64 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=12.3$, 4.0 Гц, 1H), 3.04 (td, $J=11.9$, 3.3 Гц, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H). Пример 40: энантиомер 2; (15.4 мг, 38.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.2$ (M+H); время удерживания 2.210 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8$, 5.6 Гц, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 3.64 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=12.6$, 4.0 Гц, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

Промежуточное соединение 35.

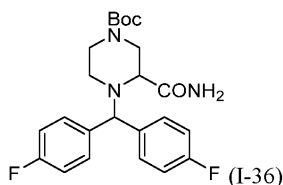
1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (750 мг, 1.680 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH (201 мг, 8.40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, затем подкисляли 1.5н. HCl, чтобы довести pH до ~6. Реакцию останавливали водой (50 мл). Реакционную смесь разбавляли DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (520 мг, 44.4% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $m/z = 431.5$ (M-H); время удерживания 1.45 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 36.

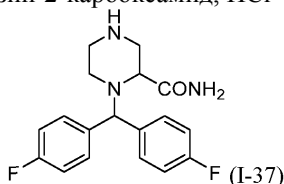
трет-Бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-карбамоилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (0.25 г, 0.58 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0.303 мл, 1.73 ммоль) и HATU (0.33 г, 0.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли хлорид аммония (0.046 г, 0.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и разбавляли этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 43.8% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: $m/z = 432.4$ (M+H); время удерживания 1.78 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 37.

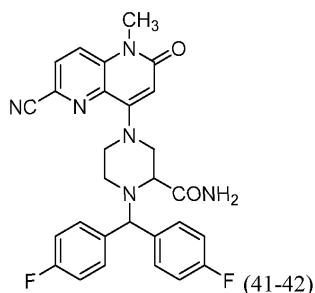
1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксаид, HCl



Раствор трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.464 ммоль) в HCl в диоксане (1.0 мл, 4.00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксаида, соль HCl (200 мг, 64.5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 332.3$ (M+H); время удерживания 1.06 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Примеры 41 и 42.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксаид



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (80 мг, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли DIPEA (0.13 мл, 0.72 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксаид, соль HCl (88 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20-100% В за 16 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка: Lux Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5.0 мкм; изократический режим, сорасстворитель: 0.2% NH₄OH в метаноле +ацетонитрил (1:1); процентное содержание сорасстворителя: 50%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 4 г/мин энантиомерной смеси с получением Энантиомера 1 и Энантиомера 2.

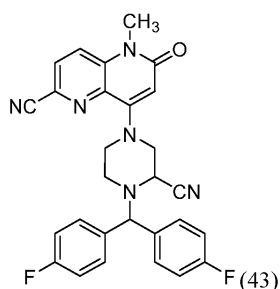
Пример 41: энантиомер 1 (3.6 мг, 2.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 515.2$ (M+H); время удерживания 1.788 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1

мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.63-7.76 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.15 (m, J=8.8, 8.8, 3.9 Гц, 4H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.18 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H).

Пример 42: энантиомер 2: (4.1 мг, 3.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 515.2 (M+H); время удерживания 1.788 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H).

Пример 43.

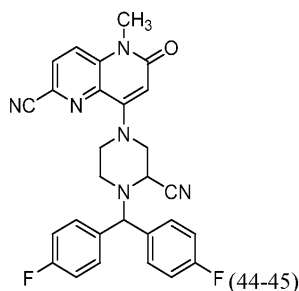
8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (0.02 г, 0.039 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ТЕА (0.022 мл, 0.155 ммоль) при 0°C, с последующим добавлением ТФАА (10.98 мкл, 0.078 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 30% В, 30-75% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (5.2 мг, 25.9% выход); ЖХ-МС: m/z = 497.2 (M+H); время удерживания 2.056 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.11 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 5.4 Гц, 2H), 7.55 (dd, J=8.9, 5.5 Гц, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (d, J=10.3 Гц, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.11 (dd, J=13.1, 2.8 Гц, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.83 (d, J=11.7 Гц, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

Примеры 44 и 45.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



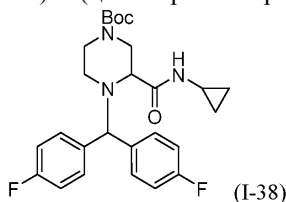
Пример 43 разделяли на два энантиомера, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Lux-cellulose C4 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в ацетонитриле:метанол (10:90); скорость потока: 21 мл/мин; градиент: 0-100% В в течение 20 мин.

Пример 44: энантиомер 1: (7.5 мг, 9.6% выход); ЖХ-МС: $m/z = 497.3$ ($M+H$); время удерживания 1.977 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.15-8.20 (m, 1H), 8.06-8.15 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.20 (td, $J=8.9, 6.7$ Гц, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.60-4.68 (m, 2H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H).

Пример 45: энантиомер 2: (7.5 мг, 9.6% выход); ЖХ-МС: $m/z = 497.3$ ($M+H$); время удерживания 1.977 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.16-8.20 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.60-4.66 (m, 2H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09-3.14 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H).

Промежуточное соединение 38.

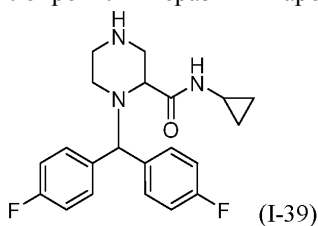
трет-Бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (0.15 г, 0.347 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0.182 мл, 1.041 ммоль) и НАТУ (0.198 г, 0.520 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли циклопропанамин (0.020 г, 0.347 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 51.4% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: $m/z = 472.5$ ($M+H$); время удерживания 1.91 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 мМ ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 39.

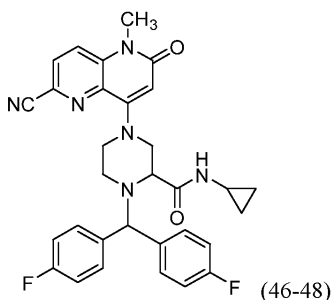
1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид, HCl



К перемешанному раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (0.11 г, 0.233 ммоль) в HCl в диоксане (1.5 мл, 49.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид, HCl (0.11 г, 79% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 372.2$ ($M+H$); время удерживания 2.276 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры с 46 по 48.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид



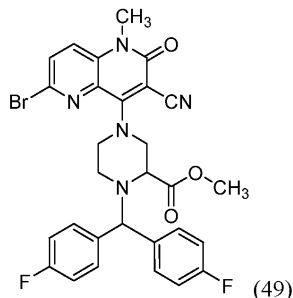
К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (80 мг, 0.240 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли DIPEA (0.126 мл, 0.72 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид, соль HCl (144 мг, 0.24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5 мин удерживание при 20% В, 20-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением рацемического 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид (Пример 46) с последующим хиральным разделением с получением Энантиомеров 1 и 2. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле:IPA (70:30); скорость потока: 2.0 мл/мин.

Пример 47: энантиомер 1: (12.9 мг, 9.5% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.3 (M+H); время удерживания 1.979 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.98 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.46 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 1H), 0.48-0.61 (m, 2H), 0.18-0.35 (m, 2H).

Пример 48: энантиомер 2: (12.9 мг, 9.64% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.3 (M+H); время удерживания 1.980 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.98 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 5.7 Гц, 2H), 7.46 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 2.0 Гц, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.78 (dt, J=12.2, 6.0 Гц, 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.62 (dd, J=13.1, 3.5 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.15 (t, J=3.8 Гц, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 0.61-0.44 (m, 2H), 0.35-0.17 (m, 2H).

Пример 49.

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

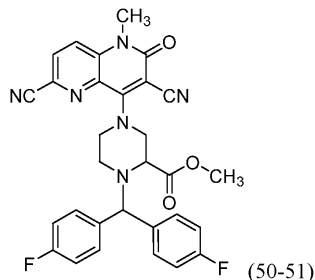


К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (120 мг, 0.291 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.153 мл, 0.873 ммоль) и метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (111 мг, 0.291 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 12-15% этилаце-

тат/петролейный эфир) с получением метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (120 мг, 0.197 ммоль, 67.7% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 608.1 (M+H); время удерживания 2.37 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7.95 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.46 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.16 (q, J=8.9 Гц, 4H), 5.23 (s, 1H), 4.44 (d, J=12.7 Гц, 1H), 4.20 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.64-3.48 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (br. s., 1H), 2.73-2.63 (m, 1H).

Примеры 50-51.

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



К перемешанному раствору метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (100 мг, 0.164 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли цинк (2.149 мг, 0.033 ммоль) и цианид цинка (38.6 мг, 0.329 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин, добавляли dppf (5.47 мг, 9.86 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.05 мг, 0.016 ммоль) и продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл).

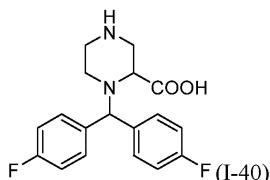
Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Lux-cellulose C4 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в ацетонитриле:метанол (70:30); скорость потока: 21 мл/мин; градиент: 0-100% В в течение 20 мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: буфер: 10 mM ацетат аммония в воде pH-4.5; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-80% В за 20 мин, скорость потока 17 мл/мин.

Пример 50: энантиомер 1: (6.4 мг, 0.011 ммоль, 6.9% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.2 (M+H); время удерживания 2.179 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.47 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d, J=13.0 Гц, 1H), 4.18 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.97 (dd, J=13.3, 3.5 Гц, 1H), 3.72-3.52 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, J=12.5 Гц, 1H).

Пример 51: энантиомер 2: (7.4 мг, 8.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.2 (M+H); время удерживания 2.179 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм 2.5 мкм; скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.47 (dd, J=8.7, 5.7 Гц, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Гц, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.18 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.97 (dd, J=13.1, 3.8 Гц, 1H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, J=12.0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 40.

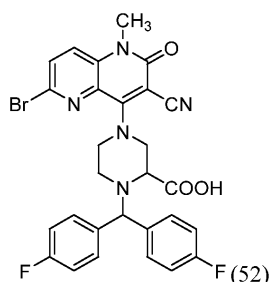
1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоновая кислота, HCl



Перемешанный раствор 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (190 мг, 0.439 ммоль) в HCl в диоксане (1.0 мл, 4.00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоновой кислоты, соль HCl (145 мг, 80.0% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 333.2$ (M+H); время удерживания 2.99 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 52.

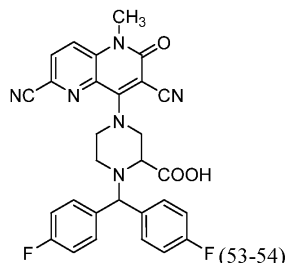
1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (180 мг, 0.437 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.229 мл, 1.310 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоновой кислоты соль HCl (161 мг, 0.437 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 62-65% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 48.5% выход). ЖХ-МС: $m/z = 594.1$ (M+H); время удерживания 1.73 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.47-12.69 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.16 (s, 4H), 5.39 (s, 1H), 4.41-4.55 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 3.40-3.54 (m, 6H), 2.63-2.69 (m, 1H).

Примеры 53-54.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0.135 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.760 мг, 0.027 ммоль) и цианид цинка (31.6 мг, 0.269 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин, добавляли dppf (4.48 мг, 8.08 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.32 мг, 0.013 ммоль) и продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получе-

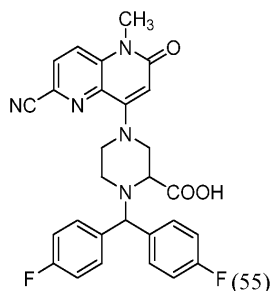
нием коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (250×4.6 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40% В за 2.0 мин, скорость потока 1 мл/мин, 40-80% В за 13 мин, 80-100% В в течение 15 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле: IPA (90:10); скорость потока: 2.0 мл/мин.

Пример 53: энантиомер 1: (6.8 мг, 9.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 541.3 (M+H); время удерживания 1.760 мин; ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.68 (d, J=13.7 Гц, 1H), 4.45 (d, J=11.0 Гц, 1H), 4.07 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.76-3.56 (m, 5H), 3.42 (br. s., 1H), 2.76 (d, J=12.0 Гц, 1H).

Пример 54: энантиомер 2: (11.2 мг, 14.78% выход); ЖХ-МС: m/z = 541.2 (M+H); время удерживания 1.759 мин; ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.49 (dd, J=8.4, 5.5 Гц, 2H), 7.07 (q, J=8.8 Гц, 4H), 5.43 (s, 1H), 4.69 (d, J=12.7 Гц, 1H), 4.44 (d, J=12.5 Гц, 1H), 4.07 (d, J=10.5 Гц, 1H), 3.76 (d, J=6.6 Гц, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.57 (t, J=9.7 Гц, 2H), 3.25 (d, J=7.6 Гц, 1H).

Пример 55.

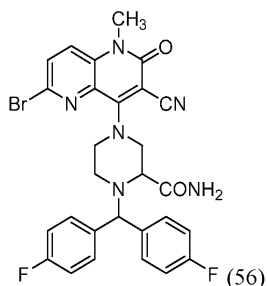
1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота



К перемешанному раствору метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (200 мг, 0.378 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли хлорид лития (160 мг, 3.78 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 10 мин с помощью микроволн и перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы (180 мг, 92% выход). Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-40% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (7.1 мг, 34.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 516.2 (M+H); время удерживания 1.616 мин; ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12.43 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.40 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.48 (d, J=9.5 Гц, 1H), 4.02 (d, J=13.4 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).

Пример 56.

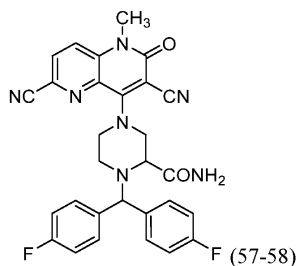
1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (150 мг, 0.364 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.191 мл, 1.092 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксамида, соль HCl (134 мг, 0.364 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (170 мг, 26% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: m/z = 595.3 (M+H); время удерживания 1.69 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Примеры 57-58.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (80 мг, 0.135 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.763 мг, 0.027 ммоль) и цианид цинка (31.7 мг, 0.270 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин и добавляли drpf (4.48 мг, 8.09 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (12.34 мг, 0.013 ммоль). Продолжали продувание в течение 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с получением продукта в виде энантиомерной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Inersil ODS (250×20 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: буфер: 0.1% TFA в H₂O; подвижная фаза В=ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: 20-40% В в течение 2 мин, 40-80% В в течение 13 мин, 80-100% В в течение 1 мин. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле: IPA (70:30); скорость потока: 2.0 мл/мин.

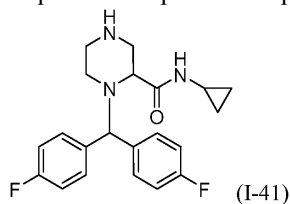
Пример 57: энантиомер 1: (1.0 мг, 1.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 540.3 (M+H); время удерживания 1.707 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.24-8.27 (m, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 4H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H).

Пример 58: энантиомер 2: (1.2 мг, 1.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 540.3 (M+H); время удерживания 1.707 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.24-8.28 (m, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 4H), 5.51

(s, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H).

Промежуточное соединение 41.

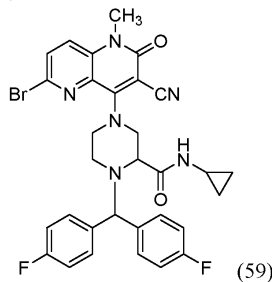
1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид, HCl



Перемешанный раствор трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(циклопропилкарбамоил)-пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0.297 ммоль) в HCl в диоксане (1.5 мл, 49.4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида, соль HCl (100 мг, 83% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 372.4$ (M+H); время удерживания 1.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA).

Пример 59.

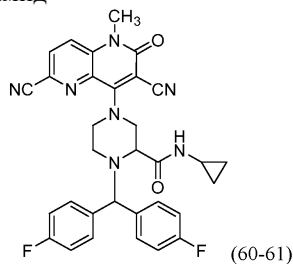
1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (150 мг, 0.364 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.191 мл, 1.092 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида, соль HCl (148 мг, 0.364 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 60-64% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида (80 мг, 21.9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 635.3$ (M+H); время удерживания 1.88 мин. ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 60-61.

1-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропил-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамид



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида (80 мг, 0.126 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.651 мг, 0.025 ммоль) и цианид цинка (29.7 мг, 0.253 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин и добавляли dppf (4.20 мг, 7.58 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (11.56 мг, 0.013 ммоль). Продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до

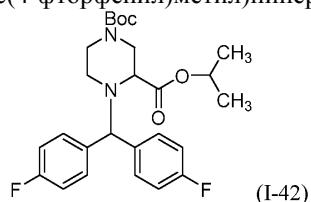
80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-68% В за 19 мин, скорость потока 17 мл/мин. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле; скорость потока: 2.0 мл/мин.

Пример 60: энантиомер 1: (4 мг, 5.46% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.3$ (M+H); время удерживания 1.894 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.22-8.02 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=11.7, 8.6$ Гц, 2H), 7.70 (dd, $J=11.6, 8.7$ Гц, 2H), 7.28-7.05 (m, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d, $J=12.7$ Гц, 1H), 4.16 (dd, $J=13.2, 3.7$ Гц, 1H), 4.05 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 3.67 (t, $J=10.8$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (t, $J=10.4$ Гц, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 0.67-0.48 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 1H), 0.36-0.27 (m, 1H).

Пример 61: энантиомер 2: (4 мг, 5.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.3$ (M+H); время удерживания 1.894 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=11.6, 8.4$ Гц, 2H), 7.70 (dd, $J=11.6, 8.7$ Гц, 2H), 7.16 (td, $J=8.8, 1.5$ Гц, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 4.16 (dd, $J=13.2, 3.4$ Гц, 1H), 4.05 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 3.67 (t, $J=10.6$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (t, $J=10.4$ Гц, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 0.65-0.49 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 1H), 0.36-0.23 (m, 1H).

Промежуточное соединение 42.

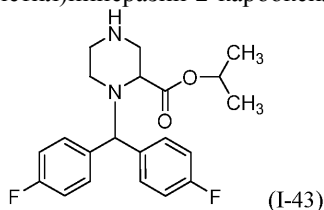
1-(трет-Бутил) 3-изопропил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0.578 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли K_2CO_3 (80 мг, 0.578 ммоль) и 2-иодпропан (0.347 мл, 3.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением (270 мг, 84% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $m/z = 475.5$ (M+H); время удерживания 1.60 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 43.

Изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl

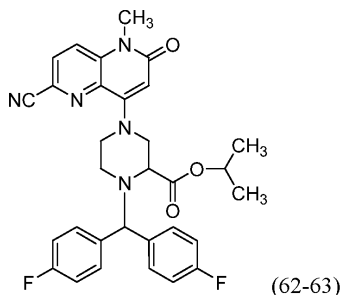


Перемешанный раствор 1-(трет-бутил) 3-изопропил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (270 мг, 0.569 ммоль) в HCl в диоксане (1.5 мл, 6.00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, соль HCl (230 мг, 90% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 375.2$ (M+H); время удерживания 1.606 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); гради-

ент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 62-63.

Изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат

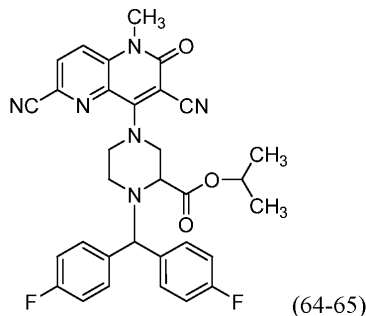


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0.300 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.157 мл, 0.900 ммоль) и изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (123 мг, 0.300 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-60% В за 3.0 мин, скорость потока 17 мл/мин, затем 17 мин удерживание при 60-100% В, скорость потока 17 мл/мин, с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение: метод: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 2.0 мл/мин. Пример 62: энантиомер 1: (17.5 мг, 10.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 558.3 (M+H); время удерживания 2.156 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.4 Гц, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.74 (dt, J=12.5, 6.3 Гц, 1H), 4.65 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.01 (d, J=10.3 Гц, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.47 (dd, J=13.1, 3.8 Гц, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.12 -0.95 (m, 3H), 0.93-0.85 (m, 3H).

Пример 63: энантиомер 2: (20.7 мг, 11.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 558.3 (M+H); время удерживания 2.157 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 5H), 2.66-2.73 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Примеры 64-65.

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



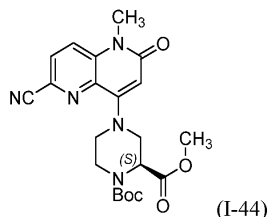
К перемешанному раствору 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (40 мг, 0.112 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.059 мл, 0.335 ммоль) и изопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (45.9 мг, 0.112 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 18% В, 18-67% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение: метод: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле: IPA (70:30); скорость потока: 2.0 мл/мин. Пример 64: энантиомер 1: (5.6 мг, 8.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 583.3 (M+H); время удерживания 2.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Гц, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.76 (quin, J=6.2 Гц, 1H), 4.50 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.98 (dd, J=13.1, 3.3 Гц, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.37 (br. s., 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 65: энантиомер 2: (5.2 мг, 8.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 583.3 (M+H); время удерживания 2.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Гц, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.76 (dt, J=12.5, 6.2 Гц, 1H), 4.50 (d, J=13.2 Гц, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.98 (dd, J=13.2, 3.4 Гц, 1H), 3.63-3.45 (m, 5H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 44.

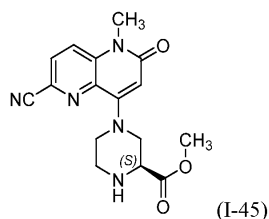
1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (220 мг, 0.660 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.346 мл, 1.981 ммоль) и 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-пиперазин-1,2-дикарбоксилат (161 мг, 0.660 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 68-73% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (230 мг, 80% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: m/z = 428.2 (M+H); время удерживания 2.367 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 45.

метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат, TFA

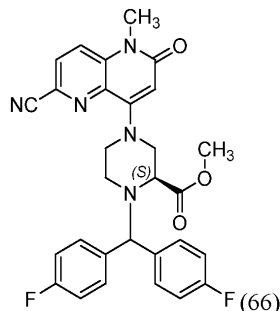


К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (230 мг, 0.538 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.415 мл, 5.38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата, соль TFA (230 мг, 80% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: $m/z = 328.2$ (M+H); время удерживания 0.751 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 66.

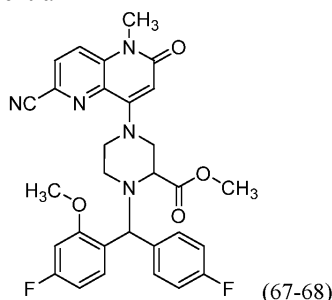
Метил (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



К перемешанному раствору метил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата, соль TFA (60 мг, 0.136 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.024 мл, 0.136 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (32.4 мг, 0.136 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Inersil ODS, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил (1:1); градиент: 70-100% В в течение 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 18 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (9.6 мг, 13.15% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.2$ (M+H); время удерживания 2.1 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.64 (d, J=10.3 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H).

Примеры 67-68.

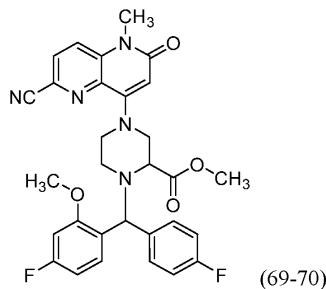
Метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат



К перемешанному раствору метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (150 мг, 0.458 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.240 мл, 1.375 ммоль) и 1-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-фтор-2-метоксибензол (123 мг, 0.458 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40-60% В за 3.0 мин, скорость потока 17 мл/мин, затем 17 мин удерживание при 60-100% В, скорость потока 17 мл/мин. Изомер-А (диастереомерная смесь): пример 67; и Изомер-В (диастереомерная смесь): пример 68. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ.

Примеры 69-70.

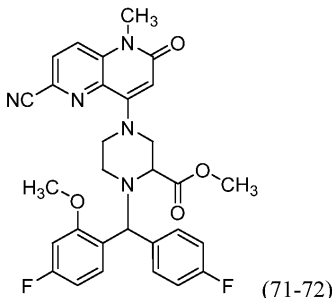
Метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат



Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения для изомера-А (диастереомерная смесь): пример 67: метод: колонка - Cellulose C5 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 1.0 мл/мин. Изомер-1 (гомохиральный): пример 69: (4.2 мг, 34.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 560.2$ (M+H); время удерживания 2.091 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.55-7.34 (m, 3H), 7.15 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.88 (dd, J=11.4, 2.6 Гц, 1H), 6.77 (td, J=8.4, 2.4 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.85-3.71 (m, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.23 (dd, J=12.5, 3.9 Гц, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H). Изомер-2 (гомохиральный): пример 70: (1.8 мг, 15.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 560.2$ (M+H); время удерживания 2.091 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.55-7.36 (m, 3H), 7.15 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.88 (dd, J=11.5, 2.4 Гц, 1H), 6.77 (td, J=8.4, 2.4 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, J=12.5, 3.9 Гц, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.55 (d, J=11.7 Гц, 1H).

Примеры 71-72.

Метил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат

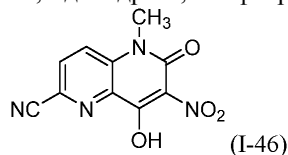


Метод хирального разделения: колонка - Chiralcel ODH (250×4.6) мм; 5 мкм; изократический режим, соразтворитель: 0.2% NH_4OH в метаноле и ацетонитрил (1:1); процентное содержание соразтворителя: 30%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 4 г/мин. Хиральное разделение изомера-В (диастереомерная смесь), пример 68. Изомер-1 (гомохиральный): пример 71: (4.9 мг, 37.8% выход); ЖХ-МС: $m/z = 560.2$ (M+H); время удерживания 2.11 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.78 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.21-6.06 (m, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 4.81 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.58-3.44 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H). Изомер-2 (гомохиральный): пример 72: (4.7 мг, 36.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 560.3$ (M+H); время удерживания 2.11 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.79 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (m,

2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.69-2.73 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H).

Промежуточное соединение 46.

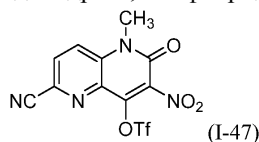
8-Гидрокси-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (1 г, 4.97 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли азотную кислоту (0.666 мл, 14.91 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой, перемешивали в течение 10 мин и полученное в результате твердое вещество фильтровали с получением 8-гидрокси-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.805 г, 65.1% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 247.2$ (M+H); время удерживания 1.190 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 47.

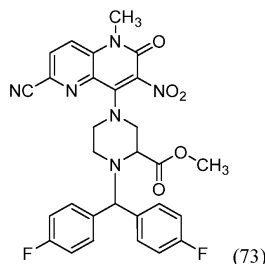
6-Циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



К суспензии 8-гидрокси-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.25 г, 1.016 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляли TEA (0.212 мл, 1.523 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0.183 мл, 1.117 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали водой, органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.25 г, 48.8% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 379.2$ (M+H); время удерживания 1.66 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 73.

Метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат

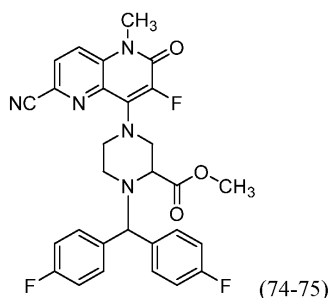


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (80 мг, 0.212 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.111 мл, 0.635 ммоль) и метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (81 мг, 0.212 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил (1:1); градиент: 60-80% в течение 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Chiralcel ODH (250×4.6) мм; 5 мкм; изократический режим, соразтворитель: 0.2% NH₄OH в метаноле и ацетонитрил (1:1); процентное

содержание соразворителя: 25%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 3 г/мин. Пример 73: энантиомер 1: (3.0 мг, 2.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 575.2$ (M+H); время удерживания 2.206 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.29 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 5.9$ Гц, 2H), 7.42 (dd, $J=8.7, 5.5$ Гц, 2H), 7.24-7.06 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 3.79 (d, $J=10.3$ Гц, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.28 (br. s., 3H).

Примеры 74-75.

Метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



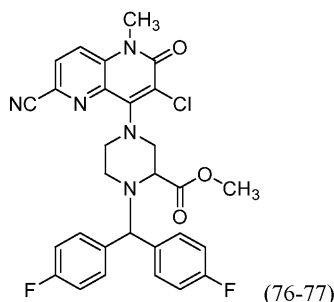
К перемешанному раствору метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (90 мг, 0.170 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизазиобисцикло-2.2.2-октан бис(тетрафторборат) (78 мг, 0.221 ммоль) в THF/H₂O (0.5/0.5 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Sunfire OBD (250×30 ID) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде Milli-Q; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 60-100% В в течение 20 мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose C4 (250×21) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 100% метанол; скорость потока: 20 мл/мин.

Пример 74: энантиомер 1: (2.7 мг, 2.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 548.2$ (M+H); время удерживания 2.15 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.25-7.99 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.7, 5.7$ Гц, 2H), 7.40 (dd, $J=8.7, 5.7$ Гц, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, $J=13.9$ Гц, 1H), 3.71-3.57 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.35 (br. s., 1H), 2.59 (d, $J=11.2$ Гц, 1H).

Пример 75: энантиомер 2: (4.0 мг, 7.25 4.27% выход); ЖХ-МС: $m/z = 548.2$ (M+H); время удерживания 2.15 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.28-8.09 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.6, 5.6$ Гц, 2H), 7.40 (dd, $J=8.7, 5.5$ Гц, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 3.70-3.57 (m, 5H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.59 (d, $J=11.2$ Гц, 1H).

Примеры 76-77.

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



К перемешанному раствору метил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-

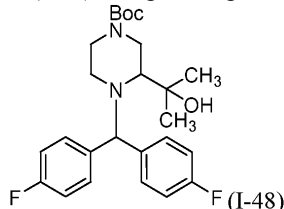
дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (120 мг, 0.227 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли NCS (60.5 мг, 0.453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 50% В, 50-72% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Lux-cellulose C2 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% гидроксид аммония в ацетонитриле:метанол (70:30); скорость потока: 20 мл/мин.

Пример 76: энантиомер 1: (20.3 мг, 15.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 564.2$ (M+H); время удерживания 2.35 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.28-8.10 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=8.7$, 5.5 Гц, 2H), 7.51-7.34 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, $J=12.7$, 3.4 Гц, 1H), 3.79 (d, $J=12.7$ Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, $J=11.2$ Гц, 1H).

Пример 77: энантиомер 2: (17.5 мг, 0.031 ммоль, 13.69% выход); ЖХ-МС: $m/z = 564.2$ (M+H); время удерживания 2.35 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.28-8.09 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=8.7$, 5.5 Гц, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.24-7.05 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, $J=12.7$, 3.4 Гц, 1H), 3.79 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, $J=10.5$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 48.

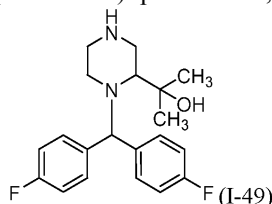
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (0.3 г, 0.672 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли метилмагния хлорид в THF (1.120 мл, 3.36 ммоль) по каплям в атмосфере азота в течение 3 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (290 мг, 92% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $m/z = 447.3$ (M+H); время удерживания 3.58 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 49.

2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)пропан-2-ол, HCl

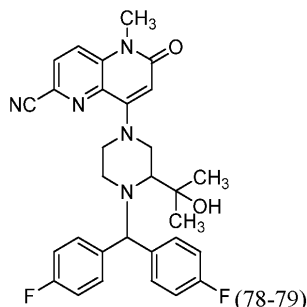


трет-Бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (240

мг, 0.537 ммоль) в HCl в диоксане (3.0 мл, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)пропан-2-ола, соль HCl (180 мг, 65.6% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 347.3$ (M+H); время удерживания 1.26 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Примеры 78-79.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

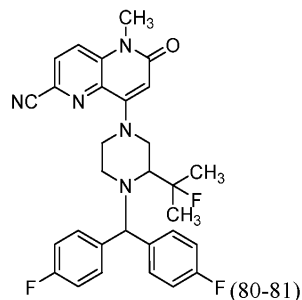


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0.300 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.157 мл, 0.900 ммоль) и 2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)пропан-2-ол, соль HCl (115 мг, 0.300 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40% В за 2.0 мин, 40-60% В за 1.0 мин, 60-100% В за 17 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose C4 (250×21) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в ацетонитриле:метанол (70:30); скорость потока: 20 мл/мин.

Пример 78: энантиомер 1: (34 мг, 20.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.3$ (M+H); время удерживания 1.961 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.18 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.09 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=8.6, 5.6$ Гц, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.17-7.01 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, $J=13.4, 6.4$ Гц, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78 (q, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.18-1.05 (m, 6H). Пример 79: энантиомер 2: (34 мг, 20.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.3$ (M+H); время удерживания 1.961 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.18 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.09 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.48 (dd, $J=8.8, 5.6$ Гц, 2H), 7.37 (dd, $J=8.6, 5.6$ Гц, 2H), 7.20-6.98 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.89 (dd, $J=13.3, 5.0$ Гц, 1H), 3.68 (dd, $J=13.3, 6.2$ Гц, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.48-3.31 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.15 (d, $J=12.0$ Гц, 1H), 2.75 (q, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.17-1.01 (m, 6H).

Примеры 80-81.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-фторпропан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

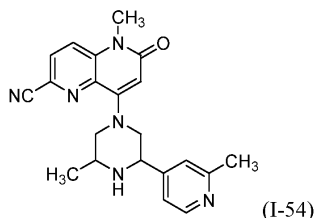


К перемешанному раствору 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.1 г, 0.189 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0.050 мл, 0.378 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь останавливали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Sunfire C18 (150×20 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 60-100% В за 16 мин, 100-60% В за 1 мин, скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Chiralcel ODH (250×4.6) мм; 5 мкм; изократический режим, соразтворитель: 0.2% NH₄OH в метаноле + ацетонитрил (1:1); процентное содержание соразтворителя: 25%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 3 г/мин. Пример 80: энантиомер 1: (7 мг, 6.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 532.2 (M+H); время удерживания 2.292 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge VEN XR C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.34 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.11 (td, J=8.9, 6.7 Гц, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.06 (dd, J=13.3, 5.7 Гц, 1H), 3.75 (dd, J=13.4, 6.8 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (d, J=10.8 Гц, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.77 (d, J=12.0 Гц, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.31 (s, 2H).

Пример 81: энантиомер 2: (9 мг, 9.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 532.3 (M+H); время удерживания 2.292 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge VEN XR C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.47 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.34 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.11 (td, J=8.8, 6.6 Гц, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.06 (dd, J=13.1, 5.0 Гц, 1H), 3.75 (dd, J=13.2, 7.1 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.11 (m, 4H), 2.77 (d, J=13.4 Гц, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.31 (s, 2H).

Промежуточное соединение 54.

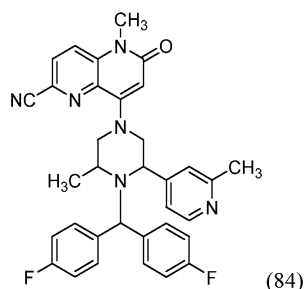
5-метил-8-(3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (120 мг, 0.360 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.189 мл, 1.080 ммоль) и 2-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин (103 мг, 0.540 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 5-метил-8-(3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 74.2% выход) в виде коричневой смолы; ЖХ-МС: m/z = 375.2 (M+H); время удерживания 1.473 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 84.

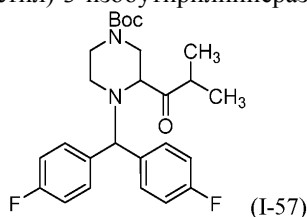
8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 5-метил-8-(3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (60 мг, 0.160 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (77 мг, 0.801 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (57.4 мг, 0.240 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: буфер: 10 mM бикарбонат аммония в воде pH-9.5; подвижная фаза В: ацетонитрил:метанол (1:1); градиент: 70-85% В за 11 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метил-5-(2-метилпиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (8.2 мг, 8.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 577.3$ (M+H); время удерживания 2.132 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.32 (d, J=4.9 Гц, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.11 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.25-7.02 (m, 7H), 6.99 (br. s., 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.51 (s, 3H), 3.20 (d, J=11.7 Гц, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.96 (d, J=9.8 Гц, 2H), 2.83 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 1.09-0.90 (m, 3H).

Промежуточное соединение 57.

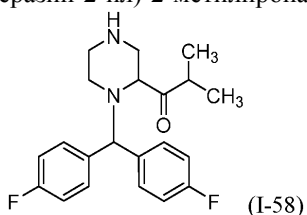
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (0.4 г, 0.896 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) при 0°C добавляли изопропилмагния хлорид в THF (2.240 мл, 4.48 ммоль) по каплям в атмосфере азота в течение 3 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 97% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $m/z = 459.2$ (M+H); время удерживания 4.25 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 58.

1-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-2-метилпропан-1-он

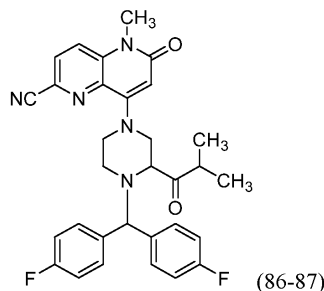


К перемешанному раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.174 ммоль) в HCl в диоксане (26.5 мкл, 0.872 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким

вакуумом с получением 1-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-2-метилпропан-1-она, соль HCl (71 мг, 78% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 359.2$ (M+H); время удерживания 2.373 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 86-87.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



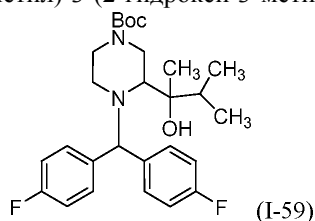
К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (60 мг, 0.18 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.094 мл, 0.540 ммоль) и 1-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-2-метилпропан-1-он, соль HCl (71.1 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: буфер; буфер: 10 mM бикарбонат аммония в воде pH-9.5; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-75% В за 12 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose C4 (250×21) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 20 мл/мин.

Пример 86: энантиомер 1: (3.2 мг, 3.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 542.3$ (M+H); время удерживания 2.31 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge VEN XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.7 Гц, 2H), 7.37 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.15 (q, J=8.6 Гц, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.01 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, J=12.0 Гц, 1H), 3.24 (dd, J=13.1, 4.3 Гц, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.62 (d, J=12.2 Гц, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Гц, 3H).

Пример 87: энантиомер 2: (3.4 мг, 3.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 542.2$ (M+H); время удерживания 2.31 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge VEN XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.10 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.15 (q, J=8.6 Гц, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.01 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, J=11.5 Гц, 1H), 3.24 (dd, J=13.1, 4.3 Гц, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.62 (d, J=11.5 Гц, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 59.

трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

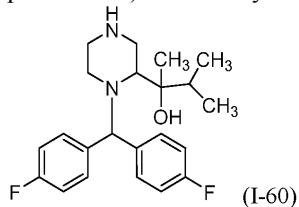


К перемешанному раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изобутирилпиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0.698 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли метилмагния хлорид в THF (1.163 мл, 3.49 ммоль) по каплям в атмосфере азота в течение 3 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщен-

ным раствором хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 36.1% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $m/z = 475.5$ (M+H); время удерживания 1.32 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 60.

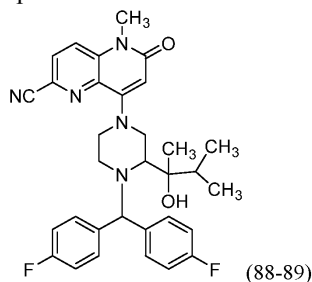
2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-3-метилбутан-2-ол, HCl



Раствор трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0.485 ммоль) в HCl в диоксане (3.0 мл, 99 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-3-метилбутан-2-ола, соль HCl (200 мг, 50.2% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 375.2$ (M+H); время удерживания 2.574 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 88-89.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



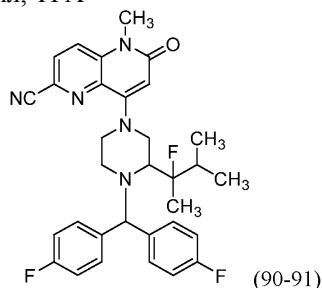
К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (80 мг, 0.240 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.126 мл, 0.720 ммоль) и 2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-3-метилбутан-2-ол, HCl (99 мг, 0.240 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Sunfire C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 20% В за 2.0 мин, 20-60% В за 13 мин, скорость потока 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде диастереомерной смеси. Диастереомер 1 (Рацемат/главный) и Диастереомер 2 (Рацемат/минорный); Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Lux-cellulose C4 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 20 мл/мин. Пример 88: диастереомер 1, Энантиомер 1: (9.3 мг, 6.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 558.3$ (M+H); время удерживания 2.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.35 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.07 (td, J=8.8, 5.4 Гц, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.11 (br. s., 2H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.52 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 89: диастереомер 1: энантиомер 2: (5.6 мг, 4.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 558.2$ (M+H); время удерживания 2.195 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя

В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.21 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.08 (br d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.50-3.61 (m, 5H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.52-2.55 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.52 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Примеры 90 и 91.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-фтор-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



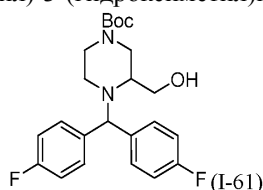
К перемешанному раствору 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(2-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (80 мг, 0.143 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0.038 мл, 0.287 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (20 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 70-85.33% В за 9.5 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением диастереомерной смеси: диастереомер 1 (Рацемат/главный) и Диастереомер 2 (Рацемат/минорный). Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - DAD-1 Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; DAD-2 Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле: IPA (70:30); скорость потока: 2.0 мл/мин.

Пример 90: диастереомер 1, Энантиомер 1 (гомохиральный): (3.1 мг, 3.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 560.3 (M+H); время удерживания 2.506 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4$, 5.5 Гц, 2H), 7.33 (dd, $J=8.7$, 5.5 Гц, 2H), 7.22-6.99 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (dd, $J=13.4$, 6.6 Гц, 1H), 3.76 (dd, $J=13.3$, 7.2 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.90 (t, $J=6.6$ Гц, 1H), 1.33-1.12 (m, 3H), 0.83 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.55 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 91: диастереомер 1, Энантиомер 2 (гомохиральный): (2.1 мг, 2.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 560.3 (M+H); время удерживания 2.506 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.12 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.57 (dd, $J=8.6$, 5.6 Гц, 2H), 7.33 (dd, $J=8.6$, 5.6 Гц, 2H), 7.15 (t, $J=8.9$ Гц, 2H), 7.08 (t, $J=8.9$ Гц, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (dd, $J=13.3$, 6.7 Гц, 1H), 3.76 (dd, $J=13.3$, 7.5 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 3H), 0.83 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.55 (d, $J=7.1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 61.

трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат

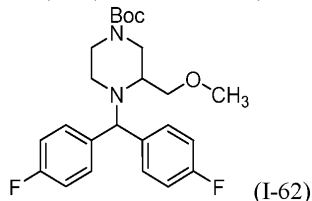


К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (1.5 г, 3.36 ммоль) в этаноле (15 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (0.635 г, 16.80 ммоль) и хлорид кальция (1.864 г, 16.80 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением

и добавляли DCM (200 мл). Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Реакцию останавливали водой (100 мл). Смесь экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 13-17% этилацетат/петroleumный эфир) с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0.8 г, 56.3% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 419.2$ (M+H); время удерживания 3.39 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде: ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде: ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 62.

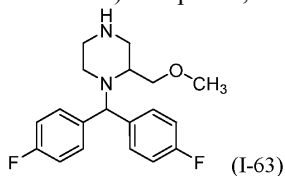
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.358 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C добавляли NaNH (43.0 мг, 1.075 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C с последующим добавлением метилиодида (0.034 мл, 0.538 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0.15 г, 97% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: $m/z = 433.5$ (M+H); время удерживания 2.31 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 63.

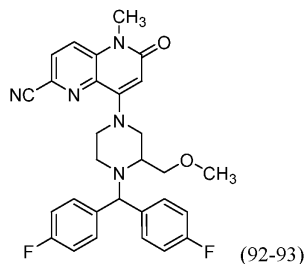
1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)пиперазин, HCl



Перемешанный раствор трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0.1 г, 0.231 ммоль) в HCl в диоксане (3.0 мл, 99 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)пиперазина, соль HCl (85 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 333.2$ (M+H); время удерживания 2.16 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 92-93.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



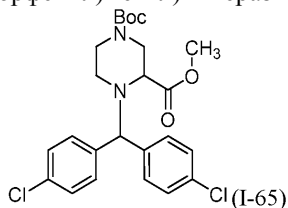
К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторме-

тансульфоната (100 мг, 0.300 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.157 мл, 0.900 ммоль) и 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)пиперазин, соль HCl (111 мг, 0.300 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 18% В, 18-50% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose C4 (250×21) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в ацетонитриле; скорость потока: 20 мл/мин. Энантиомер 1 и Энантиомер 2 получали в виде энантиомерной смеси. Пример 92: энантиомер 1: (24.9 мг, 16.03% выход); ЖХ-МС: m/z = 516.2 (M+H); время удерживания 2.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.62-7.41 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.9, 2.3 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.77 (d, J=6.6 Гц, 2H), 3.62 (d, J=11.7 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 5H), 2.96 (br. s., 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H).

Пример 93: энантиомер 2: (27.7 мг, 0.053 ммоль, 17.74% выход); ЖХ-МС: m/z = 516.2 (M+H); время удерживания 2.21 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (dt, J=8.7, 5.4 Гц, 4H), 7.15 (td, J=8.9, 2.3 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.77 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.62 (d, J=13.0 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 5H), 2.96 (br.s, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

Промежуточное соединение 65.

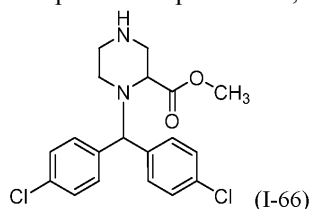
1-(трет-бутил) 3-метил 4-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат



К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (250 мг, 1.023 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.536 мл, 3.07 ммоль) и 4,4'-(бромметил)бис(хлорбензол) (485 мг, 1.535 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 8-12% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-4-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (280 мг, 57.1% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: m/z = 481.2 (M+2H); время удерживания 1.803 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 80% В за 0.5 мин, 80-98% В за 2.5 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 1 мин удерживание при 98% В, скорость потока 1.0 мл/мин.

Промежуточное соединение 66.

метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl

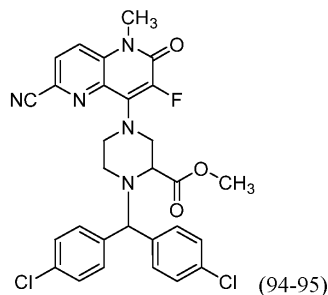


Раствор 1-(трет-бутил)-3-метил-4-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (400 мг, 0.834 ммоль) в HCl в диоксане (5.0 мл, 165 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением метил 1-(бис(4-

хлорфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, соль HCl (320 мг, 86% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 379.2$ (M+H); время удерживания 2.44 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 94-95.

метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-(6-циано-3-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



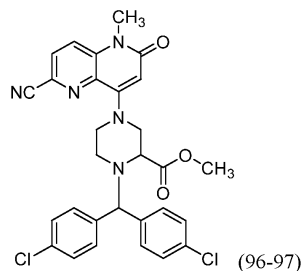
К перемешанному раствору метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (80 мг, 0.142 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0°C добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизазиобис(2,2,2-октан бис(тетрафторборат) (65.5 мг, 0.185 ммоль) в THF/H₂O (0.5/0.5 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-86% В за 15 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Lux-cellulose C2 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% гидроксид аммония в ацетонитриле:метанол (70:30); скорость потока: 20 мл/мин.

Пример 94: энантиомер 1: (1.5 мг, 1.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.1$ (M+H); время удерживания 2.52 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.23-8.07 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.49-7.30 (m, 6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.59 (d, J=11.7 Гц, 2H), 2.11 (s, 1H).

Пример 95: энантиомер 2: (1.5 мг, 1.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.1$ (M+H); время удерживания 2.52 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.23-8.09 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.49-7.32 (m, 6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.72-3.56 (m, 5H), 3.54 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.59 (d, J=11.0 Гц, 1H), 2.11 (s, 1H).

Примеры 96-97.

метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (85 мг, 0.255 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.134 мл, 0.765 ммоль) и метил 1-(бис(4-хлорфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, соль HCl (106 мг, 0.255 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь кон-

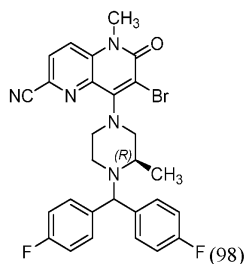
центрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Sunfire C18 (250×4.6 мм) 3.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40% В за 2 мин, 40-60% В за 1 мин, 60-100% В за 17 мин, скорость потока: 1 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Chiral Pak IG (250×4.6) мм; 5 мкм; сорастворитель: 0.2% NH₄OH в метаноле + ацетонитрил (1:1); процентное содержание сорастворителя: 40%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 4 г/мин.

Пример 96: энантиомер 1: (3 мг, 2.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 562.2 (M+H); время удерживания 2.49 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.47-7.29 (m, 6H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.65 (d, J=13.9 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.5, 3.9 Гц, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.65 (d, J=14.4 Гц, 1H).

Пример 97: энантиомер 2: (4 мг, 2.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 562.2 (M+H); время удерживания 2.49 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 6.15 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.65 (d, J=9.8 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.3, 3.5 Гц, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.65 (d, J=13.9 Гц, 1H).

Пример 98.

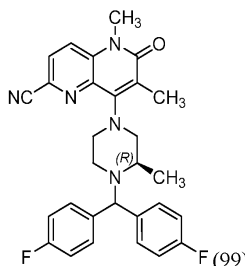
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (220 мг, 0.453 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли NBS (121 мг, 0.680 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 56-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (150 мг, 58.7% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 564.2 (M+H); время удерживания 4.045 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 99.

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5,7-диметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

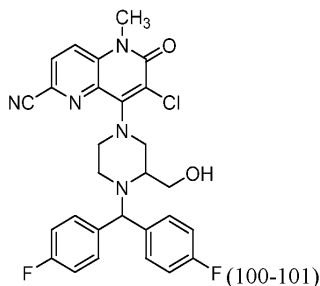


К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-бром-5-

метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (70 мг, 0.124 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли метилбороновую кислоту (11.14 мг, 0.186 ммоль) и K_2CO_3 (51.4 мг, 0.372 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин и добавляли $PdCl_2(dppf)$ (9.07 мг, 0.012 ммоль). Продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через картридж и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - Sunfire C18 (150×19 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-68% В за 19 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5,7-диметил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (17.9 мг, 28.9% выход). ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 1.73 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.19-7.98 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=10.5$, 8.8 Гц, 2H), 7.56 (dd, $J=10.5$, 8.8 Гц, 2H), 7.15 (td, $J=8.9$, 4.0 Гц, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.40 (d, $J=11.5$ Гц, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.06 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

Примеры 100-101.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

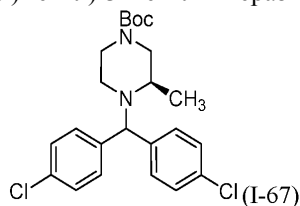


К перемешанному раствору 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0.179 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли NCS (47.9 мг, 0.359 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-40% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose C5 (250×30) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% аммиак в метаноле; скорость потока: 30 мл/мин.

Пример 100: энантиомер 1: (9.8 мг, 10.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 536.2 (M+H); время удерживания 2.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.18 (q, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.15 (td, $J=8.9$, 3.5 Гц, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.80 (d, $J=10.0$ Гц, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.48 (br. s., 1H). Пример 101: энантиомер 2: (6.5 мг, 6.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 536.2 (M+H); время удерживания 2.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.18 (q, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.15 (td, $J=8.9$, 3.4 Гц, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (t, $J=5.3$ Гц, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57 (d, $J=12.2$ Гц, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07 (t, $J=10.1$ Гц, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.48 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 67.

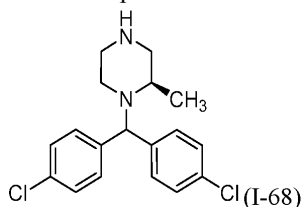
трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2.496 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (1.308 мл, 7.49 ммоль) и 4,4'-(бромметилена)бис(хлорбензол) (1183 мг, 3.74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 8-12% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 83% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС: m/z = 437.2 (M+H); время удерживания 2.24 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 80% В за 0.5 мин, 80-98% В за 2.5 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 1 мин удерживание при 98% В, скорость потока 1.0 мл/мин.

Промежуточное соединение 68.

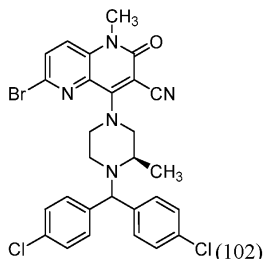
(R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-метилпиперазин



Раствор трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 0.390 ммоль) в HCl в диоксане (3.0 мл, 99 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением соли HCl (110 мг, 84% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 336.2 (M+H); время удерживания 2.39 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 102.

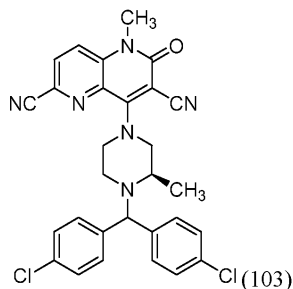
(R)-4-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0.243 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.127 мл, 0.728 ммоль) и (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-метилпиперазин, соль HCl (90 мг, 0.243 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 58-62% этилацетат/петролейный эфир) с получением (R)-4-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (110 мг, 50.8% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 598.0 (M+H); время удерживания 4.41 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 103.

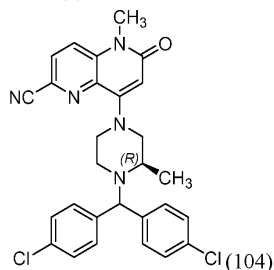
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору (R)-4-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0.134 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (1.751 мг, 0.027 ммоль) и цианид цинка (31.5 мг, 0.268 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин. Затем добавляли drpf (4.45 мг, 8.04 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.26 мг, 0.013 ммоль) и продолжали продувание в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - DAD 1: Bridge Phenyl (250×4.6 мм) 5 мкм; DAD-2: Inersil ODS (250×4.6 мм) 5 мкм; МРА: 10 mM ацетат аммония в воде pH=4.5; МРВ: ацетонитрил; градиент: 30-60% В в течение 2 мин, 60-100% В в течение 14 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; 100-20% В в течение 1 мин; скорость потока: 2 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (35.0 мг, 47.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 543.2 (M+H); время удерживания 2.729 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.57 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Гц, 4H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (d, J=13.7 Гц, 1H), 4.00 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.87 (dd, J=12.8, 2.8 Гц, 1H), 3.60 (t, J=10.3 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.4 Гц, 3H). Пик одного протона слит с пиком остаточного растворителя.

Пример 104.

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, диметилформамид

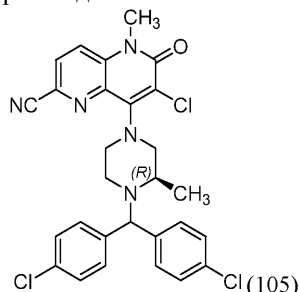


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (60 мг, 0.180 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.094 мл, 0.540 ммоль) и (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-метилпиперазин, HCl (66.9 мг, 0.180 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 12% В, 12-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, диметилформамида (15.4 мг, 14.5% выход); ЖХ-МС: m/z = 518.2 (M+H); время удерживания 2.585 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя

В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.39 (dd, $J=8.6$, 3.7 Гц, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.02 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.98 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.46 (br. s., 1H), 1.18 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

Пример 105.

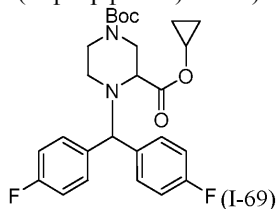
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, диметилформамид



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (45 мг, 0.087 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли NCS (23.18 мг, 0.174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь останавливали водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-40% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, диметилформамида (5.2 мг, 9.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 552.2 (M+H); время удерживания 2.779 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.54 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.57 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.39 (dd, $J=8.6$, 1.2 Гц, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 4H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.44 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.12-0.94 (m, 3H).

Промежуточное соединение 69.

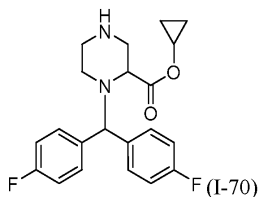
1-(трет-бутил) 3-циклопропил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилат



К перемешанному раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (350 мг, 0.809 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли DCC (501 мг, 2.428 ммоль) и DMAP (99 мг, 0.809 ммоль) с последующим добавлением циклопропанола (94 мг, 1.619 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 11-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением коричневой смолы (50 мг, 13.1% выход). ЖХ-МС: m/z = 473.2 (M+H); время удерживания 4.201 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 70.

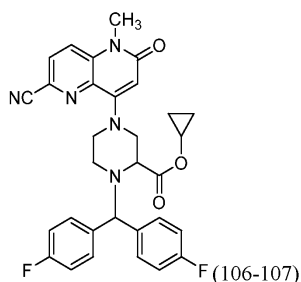
циклопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl



Перемешанный раствор 1-(трет-бутил)-3-циклопропил-4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,3-дикарбоксилата (50 мг, 0.106 ммоль) в HCl в диоксане (16.07 мкл, 0.529 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением циклопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, HCl, в виде коричневого твердого вещества (46 мг, 61.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 373.2$ (M+H); время удерживания 2.329 мин.

Примеры 106 и 107.

циклопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат

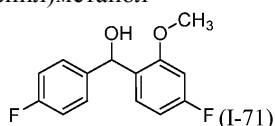


К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (50 мг, 0.150 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.079 мл, 0.450 ммоль) и циклопропил 1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl (61.3 мг, 0.150 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневой смолы. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ: колонка - SUNFIRE C18 (150×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 40% В за 2.0 мин, 40-60% В за 1.0 мин, 60-100% В за 17 мин, скорость потока 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Chiralcel ODH (250×4.6) мм; 5 мкм; изократический режим, соразтворитель: 0.2% NH₄OH в метаноле + ацетонитрил (1:1); процентное содержание соразтворителя: 30%, температура колонки: 30°C; обратное давление: 100 бар; общая скорость потока: 4 г/мин. Пример 106: энантиомер 1: (10.7 мг, 12.3% выход); ЖХ-МС: $m/z = 556.3$ (M+H); время удерживания 2.27 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14-8.19 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57-4.68 (m, 1H), 3.84-3.99 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 0.50-0.67 (m, 2H), 0.26-0.37 (m, 2H).

Пример 107: энантиомер 2: (5.0 мг, 5.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 556.3$ (M+H); время удерживания 2.27 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.38 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.13-7.20 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H).

Промежуточное соединение 71.

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

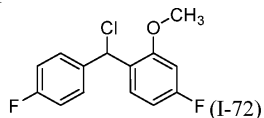


К раствору 4-фтор-2-метоксибензальдегида (5 г, 32.4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли (4-фторфенил)магния бромид (64.9 мл, 64.9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором NH₄Cl. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл).

Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением (4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метанола (4.5 г, 41.0% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): δ 7.92 (d, $J=12.00$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=12.00$ Гц, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

Промежуточное соединение 72.

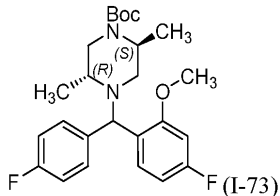
1-(Хлор(4-фторфенил)метил)-4-фтор-2-метоксибензол



К раствору (4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метанола (200 мг, 0.799 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли тионилхлорид (0.175 мл, 2.398 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха под высоким вакуумом с получением 1-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-фтор-2-метоксибензол (170 мг, 69.7% выход) в виде коричневой жидкости. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 73.

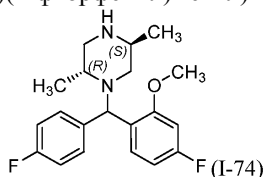
трет-Бутил (2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 1-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-фтор-2-метоксибензола (200 мг, 0.744 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (239 мг, 1.117 ммоль) и DIPEA (0.390 мл, 2.233 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли и высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (160 мг, 39.5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 447.4$ ($M+H$); время удерживания 1.75 и 1.76 мин (диастереомерная смесь). Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 74.

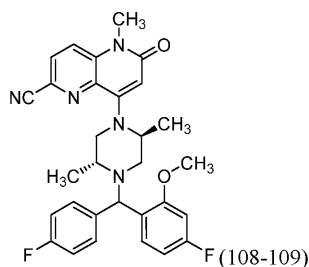
(2R,5S)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.448 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (1.120 мл, 4.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем выпаривали досуха. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением (2R,5S)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (190 мг, 82% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 347.4$ ($M+H$); время удерживания 1.48 и 1.56 мин (диастереомерная смесь). Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 108 и 109.

8-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

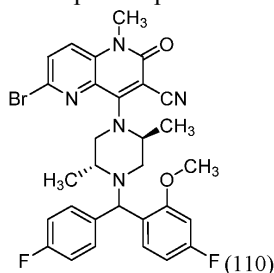


К раствору (2R,5S)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (100 мг, 0.261 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.137 мл, 0.784 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (104 мг, 0.313 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - XBridge Phenyl, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония pH-9.5; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 60-100% В за 14 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 18 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде диастереомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (метод препаративной ВЭЖХ: колонка - C2/160 (250×20 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: 0.1% DEA в ацетонитриле; скорость потока: 20 мл/мин) диастереомерной смеси с получением Диастереомера 1 (гомохиральный); время удерживания 12.690 мин, и Диастереомера 2 (гомохиральный); время удерживания 14.178 мин.

Пример 108: диастереомер 1: (6.3 мг, 4.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.3$ (M+H); время удерживания 1.508 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.73 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2H), 7.13 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.90-6.66 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.01 (d, J=6.5 Гц, 1H), 2.82 (dd, J=11.5, 3.5 Гц, 1H), 2.39 (d, J=11.0 Гц, 1H), 1.45-1.20 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.5 Гц, 3H). Пример 109: диастереомер 2: (3.7 мг, 2.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.3$ (M+H); время удерживания 1.568 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.12 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.89 (dd, J=11.6, 2.6 Гц, 1H), 6.81 (td, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.16 (br. s., 1H), 2.82 (dd, J=12.1, 3.5 Гц, 1H), 2.30 (d, J=12.2 Гц, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.02 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 110.

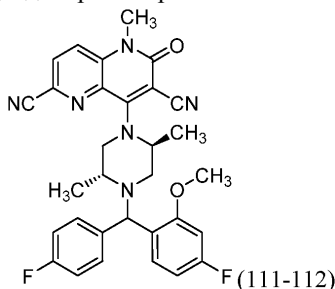
6-Бром-4-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору (2R,5S)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (150 мг, 0.392 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.205 мл, 1.175 ммоль) и 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (194 мг, 0.470 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью ISCO® (колонка: RediSep, 40 г силикагель, растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире). Продукт элюировали при 35% EtOAc в петролейном эфире с получением 6-бром-4-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (110 мг, 33.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 610.4$ (M+H); время удерживания 1.35 и 1.39 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 111 и 112.

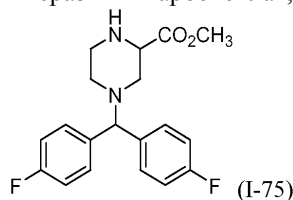
8-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К раствору 6-бром-4-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (120 мг, 0.197 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли цинк (2.58 мг, 0.039 ммоль), dppf (6.56 мг, 0.012 ммоль) и цианид цинка (46.3 мг, 0.394 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (18.06 мг, 0.020 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь подвергали воздействию микроволн до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: (подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил, колонка - Sunfire C18, 21.2×150 мм, 5 мкм, скорость потока: 20 мл/мин) (диастереомерная смесь). Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (колонка - Cellulose-C4 (250×21 мм) 5 мкм, подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: метанол; скорость потока: 20 мл/мин) диастереомерной смеси с получением Диастереомера 1 (гомохиральный); время удерживания 17.824 мин, и Диастереомера 2 (гомохиральный); время удерживания 20.415 мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением примера 111 и примера 112. Пример 111: диастереомер 1: (1.5 мг, 1.3% выход); ЖХ-МС: $m/z = 555.3$ (M+H); время удерживания 1.644 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 6.0 Гц, 2H), 7.13 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.89-6.64 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, J=12.8, 3.3 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.08 (dd, J=11.5, 3.5 Гц, 1H), 2.98 (d, J=6.0 Гц, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 1.44 (d, J=6.5 Гц, 3H), 0.88 (d, J=6.0 Гц, 3H). Пример 112: диастереомер 2: (5.6 мг, 5.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 555.3$ (M+H); время удерживания 1.768 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2H), 7.12 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.94-6.73 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, J=12.5, 3.0 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.42 (d, J=11.5 Гц, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.37 (d, J=11.5 Гц, 1H), 1.42 (d, J=6.5 Гц, 3H), 0.85 (d, J=6.5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 75.

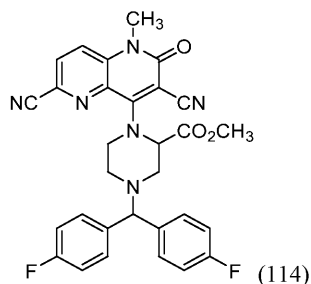
метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl



К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (3 г, 6.72 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (16.80 мл, 67.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выпаривали досуха. Неочищенное вещество промывали диэтиловым эфиром с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, HCl (2.5 г, 70% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 347.4$ (M+H); время удерживания 1.61 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 114.

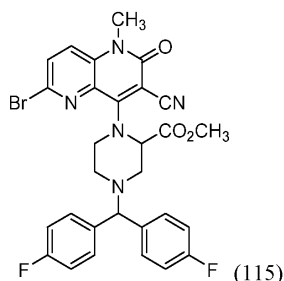
Метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



К раствору метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (70 мг, 0.115 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли цинк (1.504 мг, 0.023 ммоль), dppf (3.83 мг, 6.90 мкмоль) и цианид цинка (27.0 мг, 0.230 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (10.54 мг, 0.012 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь подвергали воздействию микроволн при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 35% В, 35-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (3.5 мг, 5.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.2 (M+H); время удерживания 2.162 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, J=8.8 Гц, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.94 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (d, J=12.0 Гц, 1H), 2.84 (d, J=9.5 Гц, 1H), 2.40 (dd, J=11.9, 3.8 Гц, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

Пример 115.

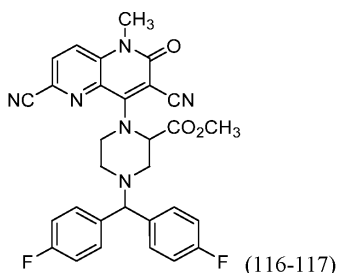
Метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



К раствору метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, HCl (111 мг, 0.291 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.085 мл, 0.485 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин. Далее добавляли 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (100 мг, 0.243 ммоль) и продолжали нагрев в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (4.6 мг, 3.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 610.2 (M+H); время удерживания 2.344 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.95 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.17 (q, J=9.0 Гц, 4H), 5.40 (br. s., 1H), 4.50 (s, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.89 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.25 (br. s., 1H), 2.82 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.41 (d, J=7.8 Гц, 1H), 2.24 (d, J=10.0 Гц, 1H).

Примеры 116 и 117.

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



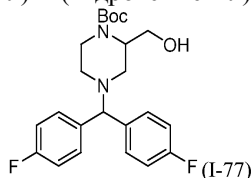
К раствору метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (60 мг, 0.099 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли цинк (1.289 мг, 0.020 ммоль), dppe (3.28 мг, 5.92 мкмоль) и цианид цинка (23.16 мг, 0.197 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (9.03 мг, 9.86 мкмоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь подвергали воздействию микроволн до $80^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза A=10 mM ацетат аммония pH 4.5; подвижная фаза B = ацетонитрил, скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (40 мг, 69.5% выход; энантиомерная смесь). Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (колонок: Lux Cellulose-2 (250×4.6) мм; 5 мкм, 0.2% NH_4OH в метаноле + ацетонитрил (1:1)) энантиомерной смеси с получением Энантиомера 1; время удерживания 5.52 мин, и Энантиомера 2; время удерживания 6.46 мин.

Пример 116: энантиомер 1: (6.7 мг, 10.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 555.2$ (M+H); время удерживания 3.229 мин. Метод: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза A: 10 mM NH_4COOH в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM NH_4COOH в воде:ацетонитрил (2:98). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.29-8.21 (m, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.46 (br. s., 4H), 7.18 (q, J=8.9 Гц, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.07 (s, 4H).

Пример 117: энантиомер 2: (8.1 мг, 12.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 555.2$ (M+H); время удерживания 3.229 мин. Метод: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза A: 10 mM NH_4COOH в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM NH_4COOH в воде:ацетонитрил (2:98). ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.30-8.20 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, J=9.0 Гц, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.84 (d, J=10.0 Гц, 1H), 2.41 (dd, J=3.8, 11.8 Гц, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03 (s, 2H).

Промежуточное соединение 77.

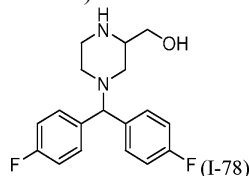
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (2.3 г, 5.15 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли хлорид кальция (2.86 г, 25.8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли борогидрид натрия (1.559 г, 41.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. К реакционной смеси добавляли воду. Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (1.9 г, 70.5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 419.4$ (M+H); время удерживания 2.05 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 78.

4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанол

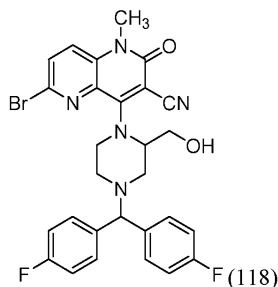


К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (70

мг, 0.167 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl в диоксане (0.051 мл, 1.673 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл) с получением (4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанола, HCl (50 мг, 94% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 319.4$ (M+H); время удерживания 1.19 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 118.

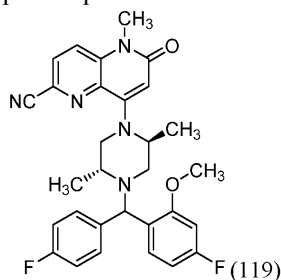
4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К раствору (4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанола, HCl (103 мг, 0.291 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.085 мл, 0.485 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин. Далее добавляли 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (100 мг, 0.243 ммоль) и продолжали нагревание реакционной смеси в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 30% В, 30-65% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (2.2 мг, 1.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 580.2$ (M+H); время удерживания 2.217 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.93-7.97 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 4H), 4.80-4.92 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.97-4.13 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 4H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H).

Пример 119.

8-((2R,5S)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



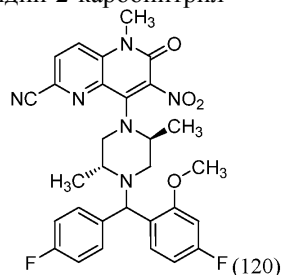
К раствору (2S,5R)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (100 мг, 0.261 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.137 мл, 0.784 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (104 мг, 0.313 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза А=10 mM бикарбонат аммония pH 9.5 в H₂O, подвижная фаза В = ацетонитрил, скорость потока: 19 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением продукта в виде диастереомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (Chiralpak IG (250×4.6) мм; 5 мкм, 10 mM ацетат аммония в этаноле) диастереомерной смеси с получением Диастереомера 1 (гомохиральный); время удерживания 6.8 мин, и Диастереомера 2 (гомохиральный); время удерживания 7.52 мин.

Пример 119: диастереомер 1: (8.0 мг, 5.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 530.3$ (M+H); время удерживания 1.573 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5%

ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=8.8, 5.8$ Гц, 2H), 7.14 (t, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.78-6.85 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 4H), 2.98-3.06 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.04 (d, $J=6.5$ Гц, 3H).

Пример 120.

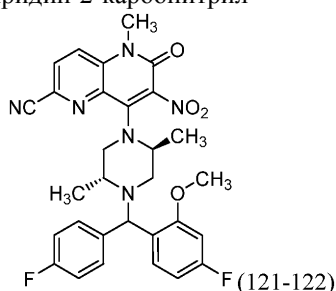
8-((2R,5S)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (2S,5R)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (40 мг, 0.104 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.055 мл, 0.313 ммоль) и 6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (47.4 мг, 0.125 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: DAD-1: Cellulose-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; DAD-2: CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле; скорость потока: 2.0 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением 8-((2R,5S)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (15.4 мг, 25.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = 575.3$ (M+H); время удерживания 1.661 и 1.776 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.78-7.59 (m, 1H), 7.51 (ddd, $J=8.7, 5.6, 3.1$ Гц, 2H), 7.12 (td, $J=8.9, 2.4$ Гц, 2H), 6.91-6.72 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.83 (d, $J=9.0$ Гц, 3H), 3.75 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.64 (t, $J=12.3$ Гц, 1H), 2.30 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 1.36 (dd, $J=13.6, 6.7$ Гц, 3H), 0.90 (t, $J=6.6$ Гц, 3H).

Примеры 121 и 122.

8-((2S,5R)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



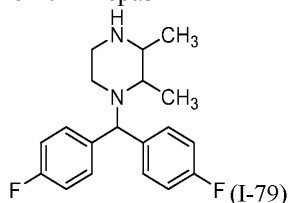
К раствору (2R,5S)-1-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (40 мг, 0.104 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.055 мл, 0.313 ммоль) и 6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (47.4 мг, 0.125 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 60-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 19 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением диастереомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (колонка: DAD-1 CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм, DAD-2 CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в (ацетонитрил:метанол): 70:30; скорость потока: 2.0 мл/мин) диастереомерной смеси с получением Диастереомера 1 (гомохиральный); время удерживания 5.217 мин, и Диастереомера 2 (гомохиральный); время удерживания 5.642 мин.

Пример 121: диастереомер 1: (1.2 мг, 2.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 575.3$ (M+H); время удерживания 1.662 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.21 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=8.6,$

7.1 Гц, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.89-6.73 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dd, J=11.9, 2.8 Гц, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (dd, J=11.7, 3.9 Гц, 1H), 2.91 (d, J=6.6 Гц, 1H), 2.62 (d, J=11.5 Гц, 1H), 2.39 (d, J=11.0 Гц, 1H), 1.37 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Гц, 3H). Пример 122: диастереомер 2: (3.6 мг, 6.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 575.3 (M+H); время удерживания 1.774 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 7.1 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.12 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.87 (dd, J=11.5, 2.4 Гц, 1H), 6.79 (td, J=8.4, 2.7 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (dd, J=12.1, 3.3 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.29 (d, J=13.0 Гц, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.89 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 79.

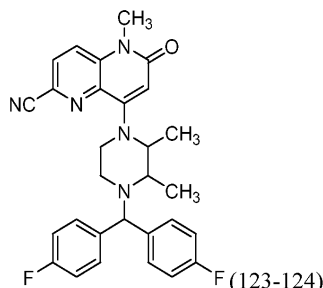
1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,3-диметилпиперазин



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (200 мг, 0.838 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2,3-диметилпиперазин (115 мг, 1.006 ммоль) и DIPEA (0.439 мл, 2.51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха (250 мг, 59.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 317.4 (M+H); время удерживания 1.41 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН С18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 123 и 124.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,3-диметилпиперазина (200 мг, 0.567 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0.297 мл, 1.700 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (227 мг, 0.680 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка - Kinetex XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением диастереомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (колонка: DAD-1: CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм, DAD-2: CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в (ацетонитрил:метанол) 90:10, скорость потока: 2.0 мл/мин) диастереомерной смеси с получением Диастереомера 1 (гомохиральный); время удерживания 6.754 мин, и Диастереомера 2 (гомохиральный); время удерживания 8.197 мин.

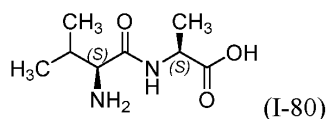
Пример 123: диастереомер 1: (3.5 мг, 1.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 1.831 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.70-4.78 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 124: диастереомер 2: (3.5 мг, 1.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 1.830 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.7,

5.7 Гц, 2H), 7.55 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.15 (td, J=8.7, 6.5 Гц, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.83 (d, J=5.1 Гц, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 1.28 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 80.

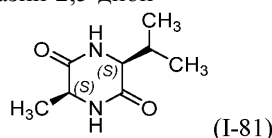
L-валил-L-аланин



К раствору ((бензилокси)карбонил)-L-валил-L-аланина (1 г, 3.10 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd-C (0.330 г, 0.310 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали метанолом (40 мл). Очищенный фильтрат собирали и выпаривали досуха с получением L-валил-L-аланина (3.5 мг, 1.2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 189.2 (M+H); время удерживания 0.17 мин; колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Промежуточное соединение 81.

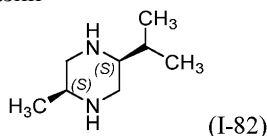
(3S,6S)-3-изопропил-6-метилпиперазин-2,5-дион



L-валил-L-аланин (260 мг, 1.381 ммоль) переносили в 5 мл виалу и нагревали до 200°C в течение 30 мин. Твердое вещество собирали на боковых стенках виалы с получением (3S,6S)-3-изопропил-6-метилпиперазин-2,5-диона (235 мг, 99% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 171.2 (M+H); время удерживания 0.22 мин; колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Промежуточное соединение 82.

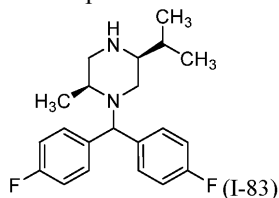
(2S,5S)-2-изопропил-5-метилпиперазин



К раствору (3S,6S)-3-изопропил-6-метилпиперазин-2,5-диона (250 мг, 1.469 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (5.88 мл, 5.88 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали метанолом. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и выпаривали досуха с получением (2S,5S)-2-изопропил-5-метилпиперазина (220 мг, 96% выход) в виде бесцветной жидкости; ЖХ-МС: m/z = 143.2 (M+H); время удерживания 0.45 мин; колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Промежуточное соединение 83.

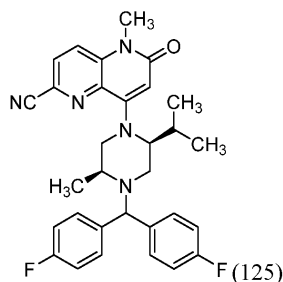
(2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-2-метилпиперазин



К раствору (2S,5S)-2-изопропил-5-метилпиперазина (100 мг, 0.703 ммоль), 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.131 мл, 0.703 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.246 мл, 1.406 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью ISCO® (колонка: RediSep, 24 г силикагель, растворитель: 0-20% метанол в хлороформе). Продукт элюировали при 5% метанола в хлороформе с получением (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-2-метилпиперазина (80 мг, 21.47% выход) в виде коричневой жидкости; ЖХ-МС: m/z = 345.2 (M+H); время удерживания 1.60 мин; колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å, ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM, подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Пример 125.

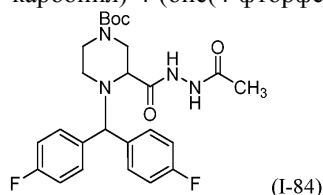
8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-2-метилпиперазина (27 мг, 0.078 ммоль), 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (20.90 мг, 0.063 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.041 мл, 0.235 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка - XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза А: буфер: 10 mM ацетат аммония в воде pH-4.5, подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (1 мг, 2.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 528.3 (M+H); время удерживания 2.517 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XR C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.40 (dd, J=8.8, 5.8 Гц, 2H), 7.30 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.21 (dd, J=13.3, 9.8 Гц, 1H), 2.72 (dd, J=13.3, 6.8 Гц, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 6H). Пик одного протона слит с пиком остаточного растворителя.

Промежуточное соединение 84.

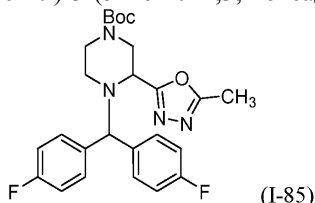
трет-бутил 3-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (450 мг, 1.041 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (791 мг, 2.081 ммоль) и DIPEA (0.363 мл, 2.081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли ацетогидразид (116 мг, 1.561 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Холодную воду добавляли к реакционной смеси, и твердые вещества разделяли, фильтровали и промывали водой. Твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (20 мл) и выпаривали под высоким вакуумом с получением трет-бутил 3-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 49.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 489.2 (M+H); время удерживания 2.782 мин. Метод: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Промежуточное соединение 85.

трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

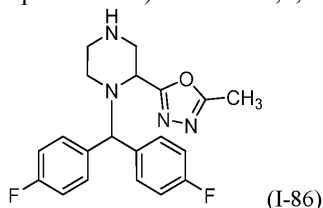


К раствору трет-бутил 3-(2-ацетилгидразин-1-карбонил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0.716 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли реагент Берджесса (512 мг, 2.149 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. ЖХ-МС показала 24% исходного материала и 37% продукта. Добавляли еще одну порцию реагента Берджесса (512 мг, 2.149 ммоль) и продолжали нагрев в течение еще 16 ч. Реакционную смесь нагревали досуха. Сырое вещество очищали с помощью ISCO® (колонка: RediSep, 40 г силикагель, растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире). Продукт элюировали при 45% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-(бис(4-

фторфенил)метил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 70.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 471.2$ (M+H); время удерживания 2.084 мин; колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å, ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercuru MS TM, подвижная фаза A: 0.1% TFA в воде Milli-Q, подвижная фаза B: 0.1% TFA в ацетонитриле.

Промежуточное соединение 86.

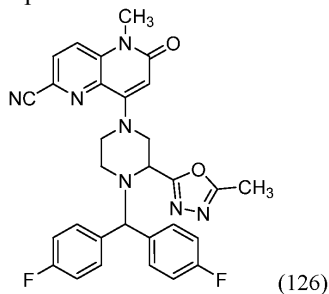
2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол



К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0.489 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (0.377 мл, 4.89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и выпаривали досуха. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 126.

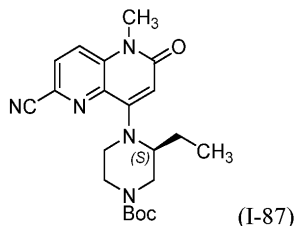
8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 2-(1-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (50 мг, 0.135 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (36.0 мг, 0.108 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли DIPEA (0.071 мл, 0.405 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Phenyl (250×19 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза A=10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза B: ацетонитрил:MeOH, скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.1 мг, 9.14% выход); ЖХ-МС: $m/z = 554.3$ (M+H); время удерживания 2.178 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм, подвижная фаза A: 95% вода:5% ацетонитрил:0.1% TFA, подвижная фаза B: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 8.08-8.14 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

Промежуточное соединение 87.

трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат

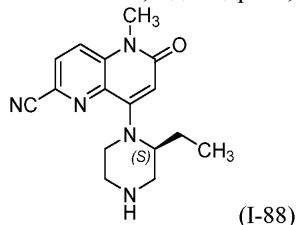


К раствору трет-бутил (S)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.700 ммоль), 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (187 мг, 0.560 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.244 мл, 1.400 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью IS-

CO® (колонка: RediSep, 24 г силикагель, растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире). Продукт элюировали при 30% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 0.082 ммоль, 11.66% выход); ЖХ-МС: m/z = 398.4 (M+H); время удерживания 1.63 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 88.

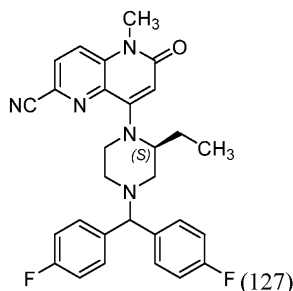
(S)-8-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0.126 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (0.097 мл, 1.258 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выпаривали досуха. Полутвердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением (S)-8-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (38 мг, 68% выход) в виде твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 298.4 (M+H); время удерживания 0.65 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 127.

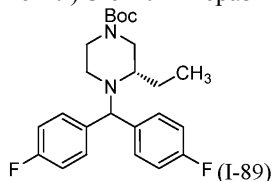
(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина (75 мг, 0.213 ммоль), соль TFA, и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (56.7 мг, 0.170 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.074 мл, 0.425 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка - Sunfire C18 (150×19 мм ID, 5 мкм). подвижная фаза А = буфер: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В = ацетонитрил, скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (5 мг, 3.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 2.92 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.11-7.23 (m, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.34-3.49 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.25 (dd, J =11.5, 2.9 Гц, 1H), 1.99-2.18 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 1H), 0.67 (t, J =7.5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 89.

трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат

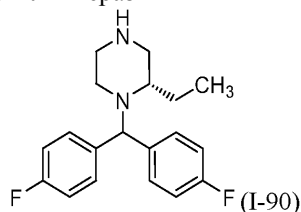


К раствору трет-бутил (S)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.700 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.131 мл, 0.700 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.244

мл, 1.400 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и разбавляли водой. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью ISCO® (колонок: RediSep, 24 г силикагель, растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире). Продукт элюировали при 30% EtOAc в петролейном эфире с получением трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 8.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 417.4 (M+H); время удерживания 2.39 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 90.

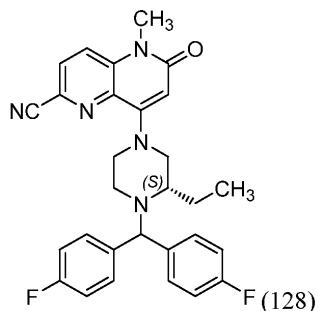
(S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин



К раствору трет-бутил (S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0.120 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (0.036 мл, 1.200 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выпаривали досуха. Полученное полутвердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (35 мг, 32.3% выход) в виде твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 317.4 (M+H); время удерживания 1.50 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 128.

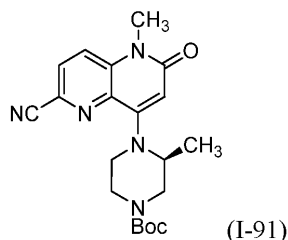
(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (75 мг, 0.213 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (56.7 мг, 0.170 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.074 мл, 0.425 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и выпаривали досуха. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок - Sunfire C18 (150×19 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза А: буфер: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 17 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали досуха с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (39 мг, 36.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 2.92 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=8.4, 5.7 Гц, 2H), 7.51 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8.6 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.23 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (d, J=11.5 Гц, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J=10.8 Гц, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 0.77 (t, J=7.3 Гц, 3H). Пик одного протона слит с пиком остаточного растворителя.

Промежуточное соединение 91.

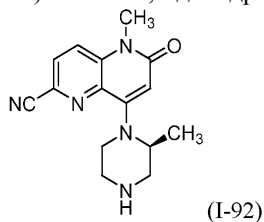
трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (361 мг, 1.800 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.786 мл, 4.50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (500 мг, 1.500 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), и органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя флэш-колонку 24 г, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 31.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 384.4 (M+H); время удерживания 1.49 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 92.

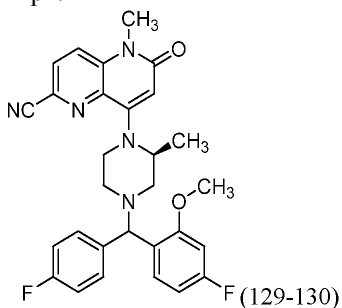
(S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



К раствору трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.313 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFA (0.241 мл, 3.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением (S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (130 мг, 91% выход); ЖХ-МС: m/z = 284.2 (M+H); время удерживания 0.46 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 129 и 130.

8-((2S)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



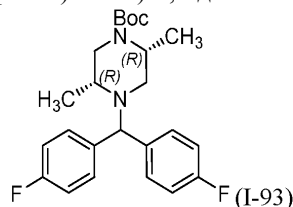
К раствору (S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (70 мг, 0.176 ммоль), в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.092 мл, 0.528 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 1-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-фтор-2-метоксибензол (47.3 мг, 0.176 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением диастереомерной смеси. Энантио-

меры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение (объем пробы: 10, Метод: 3 г - 15% - 100 бар, сорастворитель: 0.2% NH_4OH в метаноле + ацетонитрил (1:1); колонка - Chiralcel OJH (250×4.6) мм. Диастереомерную смесь разделяли с получением Диастереомера 1 (гомохиральный) и Диастереомера 2 (гомохиральный). Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Пример 129: диастереомер 1: (3 мг, 3.3% выход); ЖХ-МС: $m/z = 516.2$ (M+H); время удерживания 2.242 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C. Колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.66 (dd, $J=8.6, 7.1$ Гц, 1H), 7.42 (dd, $J=8.8, 5.6$ Гц, 2H), 7.12 (t, $J=8.9$ Гц, 2H), 6.93-6.75 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.72 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 2.88 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.35 (dd, $J=11.7, 3.4$ Гц, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 3H).

Пример 130: диастереомер 2: (4.5 мг, 4.81% выход); ЖХ-МС: $m/z = 516.3$ (M+H); время удерживания 1.329 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.07 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=8.7, 5.5$ Гц, 2H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=12.7, 6.8$ Гц, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.14 (t, $J=11.1$ Гц, 1H), 1.34-1.08 (m, 4H).

Промежуточное соединение 93.

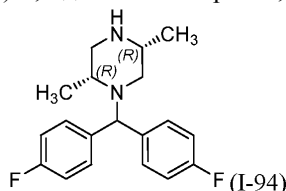
трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (130 мг, 0.545 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил (2R,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (128 мг, 0.599 ммоль) и DIPEA (0.285 мл, 1.634 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, остаток растворяли в DCM и промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 58.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 417.4$ (M+H); время удерживания 1.72 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20:2 мин - 100:2.3 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм.

Промежуточное соединение 94.

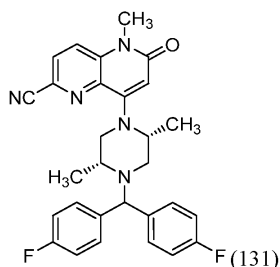
(2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl



К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.288 ммоль) в диоксане (5 мл) при 0°C добавляли HCl в диоксане (0.088 мл, 2.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток промывали 1:1 диэтиловым эфиром:петролейным эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением (2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (100 мг, 58.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 317.4$ (M+H); время удерживания 1.38 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 131.

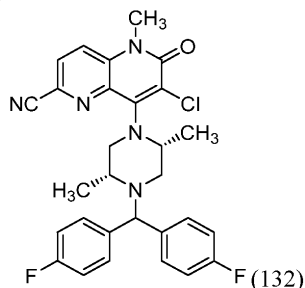
8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (100 мг, 0.300 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли (2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl (116 мг, 0.330 ммоль) и DIPEA (0.157 мл, 0.900 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM и промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 30% В, 30-72% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (16.2 мг, 10.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.2 (M+H); время удерживания 2.303 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.35 (dd, J=8.7, 5.7 Гц, 2H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.37 (dd, J=12.2, 3.9 Гц, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 132.

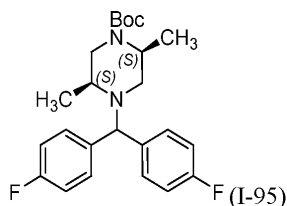
8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.060 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли NCS (16.04 мг, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакцию останавливали 10% раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали DCM и промывали водой, рассолом, и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 50% В, 50-77% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.6 мг, 23.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 534.3 (M+H); время удерживания 1.534 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.24-7.07 (m, 4H), 4.88 (s, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.83-3.56 (m, 4H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.48 (br. s., 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.1 Гц, 3H), 0.76 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 95.

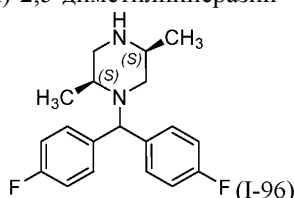
трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4,4'-(хлорметил)бис(фторбензол) (200 мг, 0.838 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил (2S,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (198 мг, 0.922 ммоль) и DIPEA (0.439 мл, 2.51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл) и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 51.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 417.4 (M+H); время удерживания 1.74 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 96.

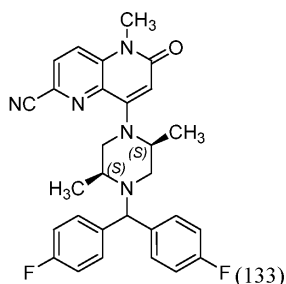
(2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин



К раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.288 ммоль) в диоксане (5 мл) при 0°C добавляли HCl в диоксане (0.088 мл, 2.88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали диэтиловым эфиром:петролейным эфиром (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (90 мг, 61.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 317.4 (M+H); время удерживания 1.30 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 133.

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

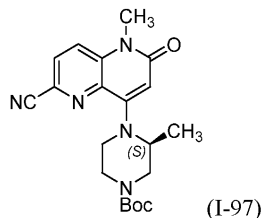


К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (70 мг, 0.210 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl (82 мг, 0.231 ммоль) и DIPEA (0.110 мл, 0.630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (8.7 мг, 7.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.2 (M+H); время удерживания 2.296

мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.50-7.29 (m, 4H), 7.27-7.02 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, J=11.5, 7.6 Гц, 1H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 97.

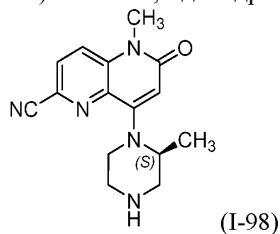
трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (361 мг, 1.800 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.786 мл, 4.50 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (500 мг, 1.500 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 31.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 384.4 (M+H); время удерживания 1.49 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 98.

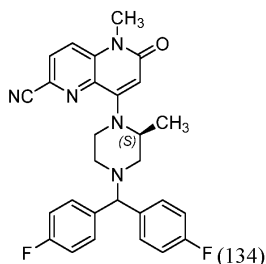
(S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



К раствору трет-бутил (S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.313 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFA (0.241 мл, 3.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением (S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (130 мг, 91% выход); ЖХ-МС: m/z = 284.2 (M+H); время удерживания 0.46 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 134.

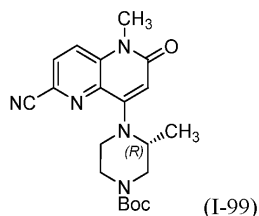
(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (S)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (40 мг, 0.101 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.053 мл, 0.302 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 15 мин и добавляли 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (24.02 мг, 0.101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM и промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, применяя следующие условия: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.7 мг, 15.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 486.3 (M+H); время удерживания 2.22 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.19 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 99.

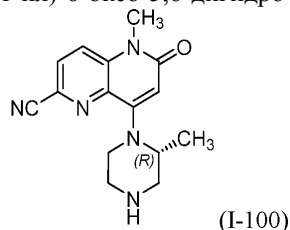
трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (144 мг, 0.720 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.314 мл, 1.800 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (200 мг, 0.600 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 33.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 384.4 (M+H); время удерживания 1.50 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 100.

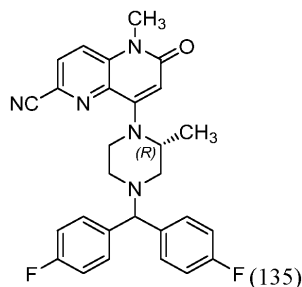
(R)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



К раствору трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.313 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFA (0.241 мл, 3.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:EtOAc (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением (R)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (130 мг, 91% выход); ЖХ-МС: m/z = 284.4 (M+H); время удерживания 0.46 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Пример 135.

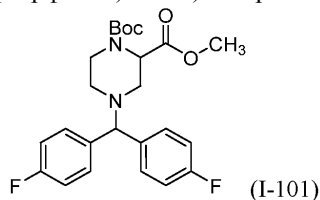
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору (R)-5-метил-8-(2-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (100 мг, 0.252 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.132 мл, 0.755 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (60.1 мг, 0.252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM и промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3 мин удерживание при 30% В, 30-70% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (17.7 мг, 14.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 486.3 (M+H); время удерживания 2.223 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.61-7.41 (m, 4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.79 (d, J=9.3 Гц, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.32-1.13 (m, 3H).

Промежуточное соединение 101.

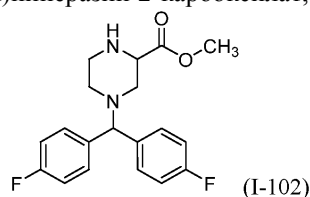
1-(трет-бутил) 2-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (4 г, 16.76 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(трет-бутил) 2-метил пиперазин-1,2-дикарбоксилат (8.19 г, 33.5 ммоль), DIPEA (5.85 мл, 33.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (5 г, 26.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 447.6 (M+H); время удерживания 2.22 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 102.

Метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl

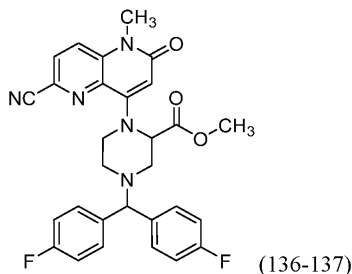


К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1 г, 2.240 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли HCl в 1,4-диоксане (5.60 мл, 22.40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и промывали смесью петролейный

эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, HCl (900 мг, 94% выход); ЖХ-МС: m/z = 347.2 (M+H); время удерживания 2.67 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Примеры 136-137.

Метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



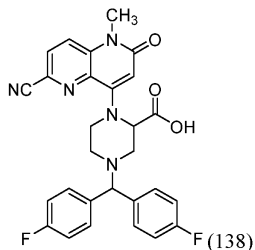
К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (200 мг, 0.600 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилат, HCl (230 мг, 0.600 ммоль) и DIPEA (0.314 мл, 1.800 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×100 мл), объединенный органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии и 100% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральным разделением (колонка: Lux C5 (250×30×5) PRHP112F250-0001, подвижная фаза А: неочищенное, подвижная фаза В: 0.1% DEA в метаноле:ацетонитрил (70:30); растворители: DMSO:метанол, скорость потока: 35, градиент ISO) энантиомерной смеси получали пример 136 (энантиомер 1) и пример 137 (энантиомер 2). Фракции, содержащие продукты, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения.

Пример 136: энантиомер 1: (8.9 мг, 2.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 530.2 (M+H); время удерживания 2.18 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 7.30-7.06 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.47 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.38 (m, 5H), 3.28 (d, J=11.7 Гц, 1H), 2.80 (d, J=9.5 Гц, 1H), 2.54 (d, J=6.6 Гц, 1H), 2.45 (dd, J=11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H).

Пример 137: энантиомер 2: (8.4 мг, 2.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 530.3 (M+H); время удерживания 2.183 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.54-7.37 (m, 4H), 7.29-7.07 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.28 (d, J=11.5 Гц, 1H), 2.80 (d, J=10.3 Гц, 1H), 2.45 (dd, J=11.5, 3.4 Гц, 1H), 2.20 (td, J=11.1, 4.5 Гц, 1H).

Пример 138.

4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота



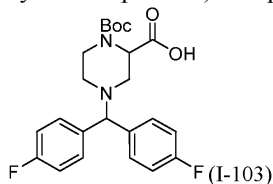
К раствору метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (60 мг, 0.113 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли хлорид лития (48.0 мг, 1.133 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следую-

щих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 12% В, 12-42% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением

4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (8.9 мг, 14.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 516.2 (M+H); время удерживания 1.702 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.08 (dd, $J=8.9$, 4.3 Гц, 1H), 7.99 (dd, $J=9.0$, 5.1 Гц, 1H), 7.62-7.36 (m, 4H), 7.13-6.94 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.40 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 2.96 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 2.52 (dd, $J=11.5$, 3.7 Гц, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H).

Промежуточное соединение 103.

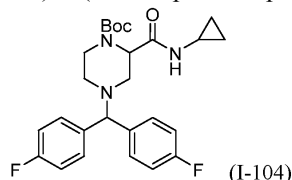
4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновая кислота



К раствору 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1.8 г, 4.03 ммоль) в THF (10 мл) и воде (5 мл) добавляли LiOH (0.483 г, 20.16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси под пониженным давлением. Остаток растворяли в воде, и водный слой промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Водный слой подкисляли 1.5н. HCl и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (1.5 г, 61.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 433.4 (M+H); время удерживания 1.39 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%; 1.1 мин - 90%; 1.7 мин - 90%; колонка - ACQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 104.

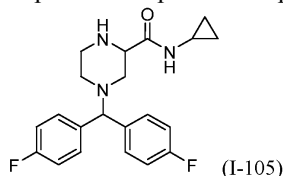
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1.156 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (528 мг, 1.387 ммоль), DIPEA (0.606 мл, 3.47 ммоль) и циклопропанамин (0.160 мл, 2.312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенный органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии и 40% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 79% выход); ЖХ-МС: m/z = 472.2 (M+H); время удерживания 3.434 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98).

Промежуточное соединение 105.

4-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамид, HCl

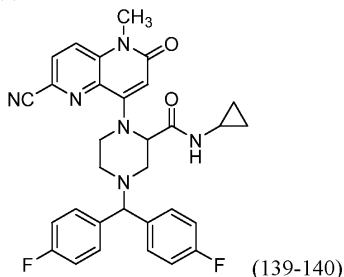


К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(циклопропилкарбамоил)пиперазин-1-

карбоксилата (350 мг, 0.742 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 20.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением 4-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида, HCl (300 мг, 50.5% выход); ЖХ-МС: m/z = 372.5 (M+H); время удерживания 1.46 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 139-140.

4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида

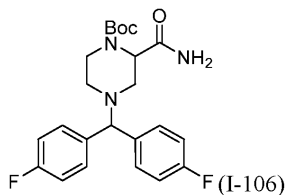


К раствору 4-(бис(4-фторфенил)метил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида, HCl (98 мг, 0.240 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.126 мл, 0.720 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 15 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (80 мг, 0.240 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM (100 мл), органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии и 100% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-N-циклопропилпиперазин-2-карбоксамида. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Хиральное разделение: колонка - C2/160 (250×20) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: подвижная фаза В: 0.1% DEA в метаноле, скорость потока: 20 мл/мин, время (мин)/% В: 0/100, 15/100. Фракции, содержащие продукты, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

Пример 139: энантиомер 1: (6.4 мг, 4.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.3 (M+H); время удерживания 2.001 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 0.54-0.75 (m, 2H), 0.29-0.48 (m, 2H). Пример 140: энантиомер 2: (5.6 мг, 4.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 555.3 (M+H); время удерживания 2.001 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.03-8.11 (m, 1H), 7.78 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.09-7.19 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.31-5.37 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.34 (br d, J=1.7 Гц, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 0.64-0.73 (m, 1H), 0.54-0.63 (m, 1H), 0.40-0.49 (m, 1H), 0.29-0.38 (m, 1H).

Промежуточное соединение 106.

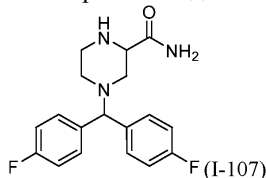
трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1.156 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (879 мг, 2.312 ммоль), DIPEA (0.606 мл, 3.47 ммоль) и хлорид аммония (124 мг, 2.312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии и 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 52.1% выход); ЖХ-МС: $m/z = 432.4$ (M+H); время удерживания 1.81 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 107.

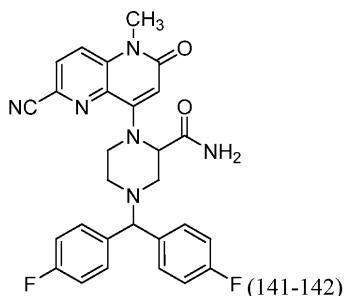
4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксамида



К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-карбамоилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.232 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли HCl в 1,4-диоксане (0.579 мл, 2.318 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксамида, HCl (75 мг, 45.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 332.3$ (M+H); время удерживания 1.25 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 141 и 142.

4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида



К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (200 мг, 0.600 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксамида, HCl (221 мг, 0.600 ммоль) и DIPEA (0.314 мл, 1.800 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением с получением энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Методом хирального разделения (колонка: DAD-1 CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм, DAD-2 CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле:метанол 70:30, скорость потока: 2.0 мл/мин) энантиомерной смеси получали пример 141 (энантиомер 1) и пример 142 (энантиомер 2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения.

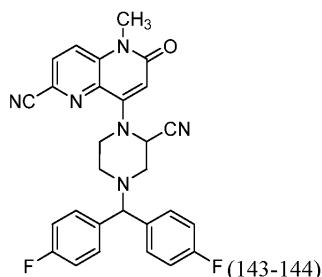
Пример 141: энантиомер 1: (5.9 мг, 1.9% выход); ЖХ-МС: $m/z = 515.2$ (M+H); время удерживания 1.846 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; под-

вижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.57-7.34 (m, 4H), 7.28-7.06 (m, 5H), 6.99 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.86-3.69 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, J=10.0 Гц, 1H), 2.38 (dd, J=11.9, 3.8 Гц, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H).

Пример 142: энантиомер 2: (6.4 мг, 2.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 515.2 (M+H); время удерживания 1.846 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.61-7.38 (m, 4H), 7.31-7.05 (m, 5H), 6.99 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, J=10.3 Гц, 1H), 2.38 (dd, J=11.7, 3.9 Гц, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H).

Примеры 143 и 144.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



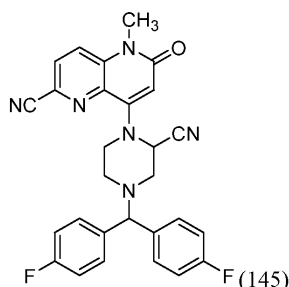
К раствору 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксамида (200 мг, 0.389 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TEA (0.217 мл, 1.555 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0.110 мл, 0.777 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали 10% раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали DCM, и органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением с получением энантиомерной смеси. Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: МРВ: 0.1% DEA ацетонитрил, колонка: Celulose-C5 (30×250 мм), 5 мкм; градиент: время: 0.00 20.00% В, концентрация: 100 100; скорость потока: 30 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

Пример 143: энантиомер 1: (2.4 мг, 1.2% выход); ЖХ-МС: m/z = 497.2 (M+H); время удерживания 2.096 мин, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.22 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.52 (dt, J=8.6, 5.5 Гц, 4H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (d, J=12.5 Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10 (d, J=11.7 Гц, 1H) 2.90-2.86 (m, 1H), 2.28 (t, J=11.4 Гц, 1H) (один протон слит с пиком остаточного DMSO-d₆).

Пример 144: энантиомер 2: (2 мг, 1.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 497.2 (M+H); время удерживания 2.097 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.62-7.41 (m, 4H), 7.21 (td, J=8.9, 2.3 Гц, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, J=11.5 Гц, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.10 (d, J=11.7 Гц, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H).

Пример 145.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

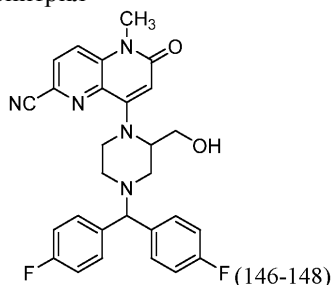


К раствору 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-

ил)пиперазин-2-карбоксамида (30 мг, 0.058 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TEA (0.033 мл, 0.233 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0.016 мл, 0.117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливали 10% раствором NaHCO₃. Реакционную смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 21×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-70% В за 9 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-цианопиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (2.5 мг, 8.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 497.2 (M+H); время удерживания 2.02 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.52 (dt, J=8.7, 5.6 Гц, 4H), 7.32-7.12 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.10 (d, J=12.5 Гц, 1H), 2.87 (d, J=13.4 Гц, 1H), 2.28 (t, J=10.4 Гц, 1H). Один пик протона закрыт пиком влажности.

Примеры 146-148.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



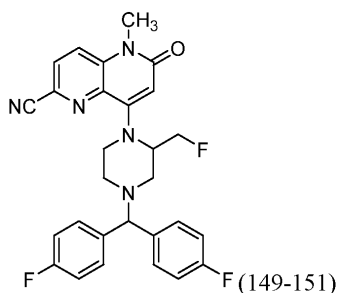
К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (650 мг, 1.951 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли (4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-ил)метанол, HCl (692 мг, 1.951 ммоль) и DIPEA (1.022 мл, 5.85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью ISCO® (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 20-40% этилацетат/петролейный эфир). Фракции концентрировали под пониженным давлением до энантиомерной смеси. Соединение дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония pH-4.5 с уксусной кислотой; подвижная фаза В: метанол:ацетонитрил (1:1); градиент: 60-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

Пример 146: рацемат: хиральное разделение (колонка - Cellulose C2 (250×21 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% DEA в ацетонитриле:IPA (90:10), подвижная фаза В: скорость потока: 20 мл/мин) энантиомерной смеси с получением Энантиомера 1 и Энантиомера 2. Пример 147: энантиомер 1: (7.5 мг, 0.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 502.3 (M+H); время удерживания 1.525 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.12-7.19 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H).

Пример 148: энантиомер 2: (5.7 мг, 0.5% выход); ЖХ-МС: m/z = 502.3 (M+H); время удерживания 1.522 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.12-7.18 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 4.91-5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), (2 пика протона закрыты пиком влажности).

Примеры 149-151.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(фторметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

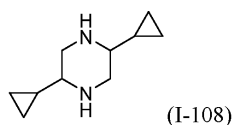


К раствору 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (140 мг, 0.279 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DAST (0.037 мл, 0.279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали раствором NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой и рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением энантиомерной смеси (Пример 149). Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ЖХ-МС: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5 мин удерживание при 30% В, 30-66% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C). Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Пример 149: рацемат: хиральное разделение (колонка: Lux-cellulose C4 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: метанол; скорость потока: 20 мл/мин) изократическое энантиомерной смеси с получением Энантиомера 1 и Энантиомера 2. Пример 150: энантиомер 1: (2 мг, 1.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 504.2$ (M+H); время удерживания 2.20 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.05-8.12 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H), 4.93-5.14 (m, 1H), 4.55-4.74 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H).

Пример 151: энантиомер 2: (2 мг, 1.4% выход); ЖХ-МС: $m/z = 504.2$ (M+H); время удерживания 2.207 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 4.93-5.13 (m, 1H), 4.56-4.74 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H).

Промежуточное соединение 108.

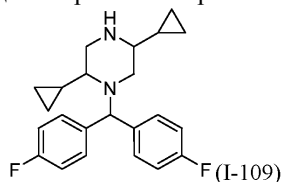
2,5-дициклопропилпиперазин, диацетатная соль



К раствору 2,5-дициклопропилпиперазина (100 мг, 0.624 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при комнатной температуре добавляли оксид платины (IV) (35 мг, 0.154 ммоль). Реакционный сосуд откачивали и заполняли баллонным водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 5 ч. Баллонный водород удаляли, и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток промывали 1:1 диэтиловым эфиром:петролевым эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением 2,5-дициклопропилпиперазина, соли диуксусной кислоты (130 мг, 52.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 167.4$ (M+H); время удерживания 0.45 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 109.

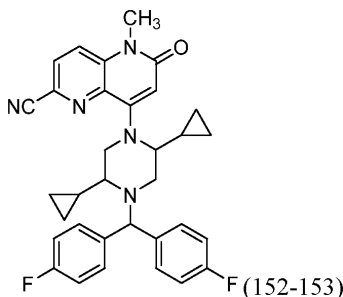
1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-дициклопропилпиперазин



К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (60 мг, 0.251 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли 2,5-дициклопропилпиперазин (41.8 мг, 0.251 ммоль) и DIPEA (0.132 мл, 0.754 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM и промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии и 5% метанол в CHCl_3 . Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-дициклопропилпиперазина (40 мг, 16.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 369.4$ ($M+H$); время удерживания 1.65 и 1.71 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20%: 1.1 мин - 90%: 1.7 мин - 90%; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 152 и 153.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-дициклопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

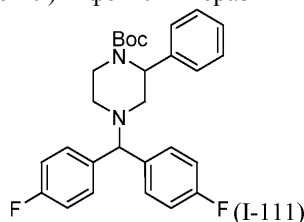


К раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-дициклопропилпиперазина (65 мг, 0.176 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.092 мл, 0.529 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 10 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (58.8 мг, 0.176 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Хиральное разделение (колонка - Cellulose-C4 (250×21 мм) 5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: метанол; скорость потока: 20 мл/мин) изомерной смеси с получением Изомера 1 и Изомера 2.

Пример 152: Изомер 1: (0.6 мг, 0.6% выход); ЖХ-МС: $m/z = 552.3$ ($M+H$); время удерживания 1.81 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.11-8.15 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 0.98-1.11 (m, 1H), 0.83-0.89 (m, 1H), 0.67-0.74 (m, 1H), 0.52-0.61 (m, 1H), 0.41-0.48 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 1H), 0.23-0.31 (m, 1H), (-0.08)-(-0.02) (m, 1H), (-0.28)-(-0.15) (m, 1H). Пример 153: Изомер 2: (0.5 мг, 1.0% выход); ЖХ-МС: $m/z = 552.3$ ($M+H$); время удерживания 2.55 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.18-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 5.5$ Гц, 2H), 7.30 (dd, $J=8.5, 5.5$ Гц, 2H), 7.26-6.98 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.92 (br.s., 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.42 (d, $J=1.0$ Гц, 2H), 2.82 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.03 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 1.83 (br. s., 2H), 0.86 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 0.70 (br. s., 1H), 0.55 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 0.43 (br. s., 1H), 0.37 (br. s., 1H), 0.28 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), -0.04 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), -0.22 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 111.

трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилат

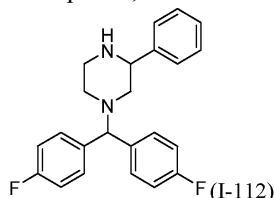


К раствору 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (75 мг, 0.314 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутил 2-фенилпиперазин-1-карбоксилат (91 мг, 0.346 ммоль) и DIPEA (0.165 мл, 0.943 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на протяжении ночи и концентри-

ровали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом натрия, и концентрировали под пониженным давлением. Сырой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 65.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 465.5$ (M+H); время удерживания 1.63 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20:2 мин - 100:2.3 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм.

Промежуточное соединение 112.

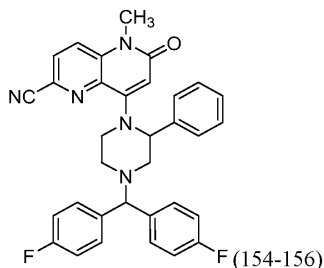
1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-фенилпиперазин, HCl



К раствору трет-бутил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-фенилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.172 ммоль) в диоксане (5 мл) при 0°C добавляли HCl в диоксане (0.052 мл, 1.722 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под пониженным давлением. Остаток промывали смесью петролейный эфир:диэтиловый эфир (1:1) и высушивали под высоким вакуумом с получением 1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-фенилпиперазина, HCl (60 мг, 58.8% выход); ЖХ-МС: $m/z = 365.4$ (M+H); время удерживания 0.80 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20:2 мин - 100:2.3 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин; колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм.

Примеры 154-156.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-фенилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

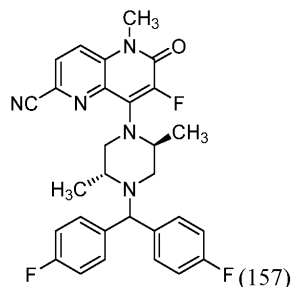


К раствору 1-(бис(4-фторфенил)метил)-3-фенилпиперазина, HCl (80 мг, 0.200 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.105 мл, 0.599 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 10 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (66.5 мг, 0.200 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C на протяжении ночи и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в DCM, и органический слой промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, и концентрировали под пониженным давлением с получением примера 154 (рацемат). Энантиомеры разделяли, применяя хиральную ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка - Lux Amylose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; % CO₂: 85%; % соразтворителя: 15% 0.2% DEA в этаноле; общая скорость потока: 4.0 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; УФ: 225 нм. Пример 155: энантиомер 1: (6.4 мг, 5.86% выход); ЖХ-МС: $m/z = 548.2$ (M+H); время удерживания 2.405 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14-8.20 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.25 (br d, J=16.4 Гц, 1H), 2.61-2.77 (m, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H).

Пример 156: энантиомер 2: (5.5 мг, 4.93% выход); ЖХ-МС: $m/z = 548.2$ (M+H); время удерживания 2.404 мин. Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15-8.18 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.76-3.89 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 3H), (1H закрыт пиком остаточного растворителя).

Пример 157.

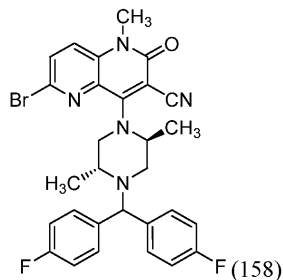
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 0.055 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли Select-fluor (19.50 мг, 0.055 ммоль), растворяли в воде (0.15 мл) и THF (0.15 мл) при 0°C. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при 0°C, нагревали до комнатной температуры в течение 1.5 ч, и затем перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 31% В, 31-75% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (3.6 мг, 12.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 518.3 (M+H); время удерживания 2.391 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.26-8.03 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 6.4 Гц, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.20 (d, J=6.6 Гц, 1H), 4.01 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.29 (d, J=9.8 Гц, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 158.

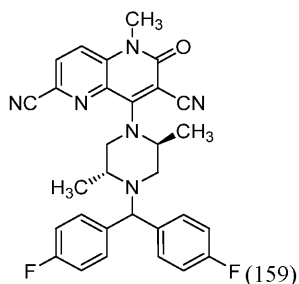
4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-бром-3-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.1 г, 0.243 ммоль) и (2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (0.077 г, 0.243 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0.127 мл, 0.728 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью колонки Combi (24 г силикагель, элюируя 0-5% метанол/DCM) с получением 4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (65 мг, 38.7% выход) в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 580.2 (M+H); время удерживания 2.30 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 159.

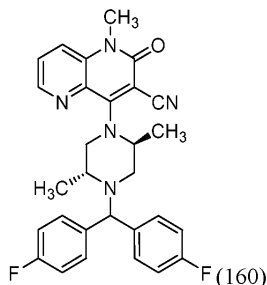
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



Перемешанный раствор 4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0.086 ммоль), dppe (2.88 мг, 5.19 мкмоль), цинка (1.130 мг, 0.017 ммоль) и цианида цинка (20.30 мг, 0.173 ммоль) в NMP (1 мл) дегазировали в течение 1 мин в атмосфере азота. Далее добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.92 мг, 8.64 мкмоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 2 мин удерживание при 12% В, 12-57% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (8.9 мг, 19.6% выход); ЖХ-МС: $m/z = 525.3$ (M+H); время удерживания 2.361 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=10.9, 5.3 Гц, 2H), 7.64 (dd, J=10.9, 5.5 Гц, 2H), 7.26-7.07 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.41 (d, J=12.0 Гц, 1H), 1.44 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.94-0.86 (m, 3H).

Пример 160.

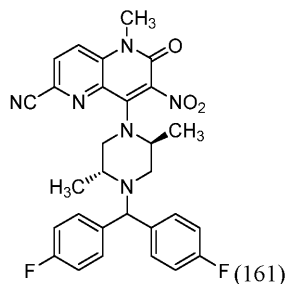
4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил



К перемешанному раствору 4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0.086 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли 10% Pd-C (60 мг, 0.056 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом, и фильтрат выпаривали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 20% В, 20-75% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 4-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила (18.9 мг, 43.8% выход); ЖХ-МС: $m/z = 500.3$ (M+H); время удерживания 2.5763 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J=3.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 4.4 Гц, 1H), 7.67-7.44 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 2.9 Гц, 4H), 4.90 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 4.26 (d, J=9.3 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.14 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.02 (d, J=6.4 Гц, 1H), 2.35 (d, J=11.7 Гц, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 161.

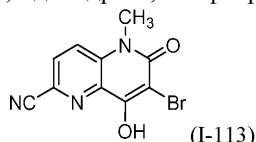
8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (78 мг, 0.222 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.032 мл, 0.185 ммоль) с последующим добавлением 6-циано-1-метил-3-нитро-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (70 мг, 0.185 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 20% В, 20-75% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (82.8 мг, 80% выход); ЖХ-МС: m/z = 545.2 (M+H); время удерживания 2.383 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.59 (ddd, J=8.8, 5.4, 3.4 Гц, 4H), 7.13 (td, J=8.8, 1.7 Гц, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (d, J=5.9 Гц, 1H), 3.75 (dd, J=12.0, 2.9 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (dd, J=11.4, 3.5 Гц, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64 (d, J=11.5 Гц, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 113.

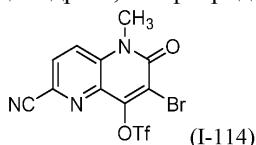
7-бром-8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (1000 мг, 4.97 ммоль) в сухом DMF (10 мл) добавляли NBS (973 мг, 5.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением остатка. Остаток растворяли в воде и перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество фильтровали и промывали петролейным эфиром с получением 7-бром-8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.8 г, 56.9% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 282 (M+H); время удерживания 1.599 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 114.

3-бром-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат

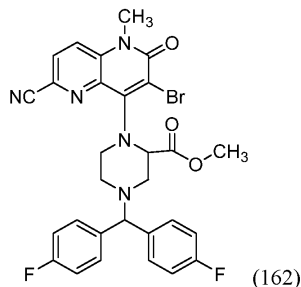


К перемешанному раствору 7-бром-8-гидрокси-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.175 г, 0.625 ммоль) и TEA (0.131 мл, 0.937 ммоль) в сухом DCM (10 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0.137 мл, 0.812 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой с последующим промыванием рассолом, органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтро-

вали и выпаривали под пониженным давлением с получением 3-бром-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (190 мг, 53.9% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 414$ (M+H); время удерживания 1.61 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 162.

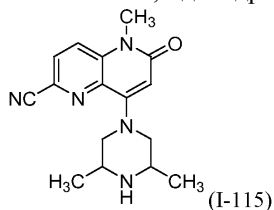
Метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(3-бром-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилат



Раствор метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-2-карбоксилата, HCl (134 мг, 0.349 ммоль) и DIPEA (0.127 мл, 0.728 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Далее добавляли 3-бром-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (120 мг, 0.291 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Sunfire C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 50-80% В за 16 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил 4-(бис(4-фторфенил)метил)-1-(3-бром-6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)пиперазин-2-карбоксилата (5.4 мг, 3.01% выход); ЖХ-МС: $m/z = 610.1$ (M+H); время удерживания 2.330 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.21 (m, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.13-7.21 (m, 5H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.74 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H).

Промежуточное соединение 115.

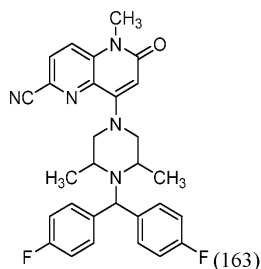
8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (300 мг, 0.900 ммоль) и 2,6-диметилпиперазина (103 мг, 0.900 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0.472 мл, 2.70 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.22 г, 74.0% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 298.4$ (M+H); время удерживания 0.62 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 163.

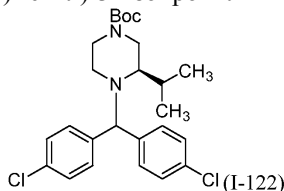
8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (101 мг, 0.341 ммоль) и бис(4-фторфенил)метил трифторметансульфоната (150 мг, 0.426 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.223 мл, 1.277 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (7.1 мг, 3.3% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 2.410 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 5.8 Гц, 4H), 7.13 (t, J=8.5 Гц, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.83 (d, J=11.0 Гц, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 4H), 1.18 (d, J=6.5 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 122.

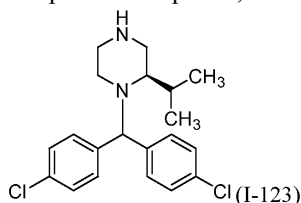
трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору (R)-1-Вос-3-изопропил-пиперазина (100 мг, 0.438 ммоль) и 4,4'-(бромметил)бис(хлорбензол) (180 мг, 0.569 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли DIPEA (0.229 мл, 1.314 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в этилацетате и промывали водой, органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество растворяли в DCM, наносили на пластинку препаративной TLC. Пластинку обрабатывали 5% ЕА+РЕ, продукт помечали, силикагель растворяли в 10% метаноле/DCM, перемешивали в течение 10 мин, фильтрат удаляли под пониженным давлением с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 84% выход) в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 464.2 (M+H); время удерживания 4.233 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 123.

(R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-изопропилпиперазин, HCl

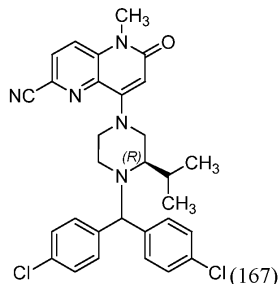


К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 0.410 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли HCl в диоксане (6 мл, 197 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, HCl (160 мг,

81% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 363.3$ (M+H); время удерживания 1.92 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 мМ ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 167.

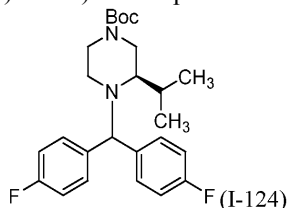
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, HCl (0.07 г, 0.175 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.092 мл, 0.525 ммоль) с последующим добавлением 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.064 г, 0.193 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 20% В, 20-85% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (33.9 мг, 35.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 546.2$ (M+H); время удерживания 2.975 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.44-7.31 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.81 (dd, J=13.0, 3.7 Гц, 1H), 3.62-3.44 (m, 4H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.54 (br. s., 2H), 2.26 (d, J=8.6 Гц, 1H), 1.09 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 124.

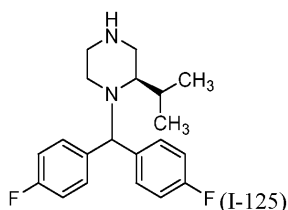
трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору (R)-1-Вос-3-изопропил-пиперазина (100 мг, 0.438 ммоль) и бис(4-фторфенил)метанола (0.113 мл, 0.657 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли DIPEA (0.229 мл, 1.314 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество растворяли в DCM и помещали на пластинку для препаративной TLC. Пластинку обрабатывали, применяя 5% EA+PE, и продукт помечали и силикагель растворяли в 10% метаноле/DCM, перемешивали в течение 10 мин, фильтрат удаляли под пониженным давлением с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 34.4% выход в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 431.4$ (M+H); время удерживания 1.80 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер: ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер: ацетонитрил (5:95), буфер: 10 мМ ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 125.

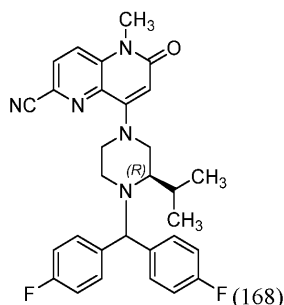
(R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин, HCl



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.186 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли HCl в диоксане (3.0 мл, 12.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, HCl (60 мг, 76% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 331.4$ (M+H); время удерживания 2.469 мин. (ЖХ-МС) метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4.0 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Пример 168.

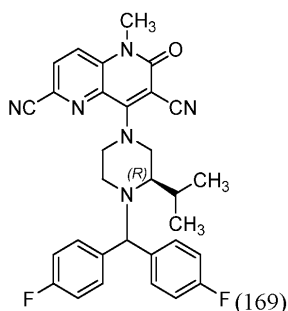
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, HCl (60 мг, 0.164 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.086 мл, 0.491 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (59.9 мг, 0.180 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 9% В, 9-38% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40.7 мг, 48.5% выход); ЖХ-МС: $m/z = 514.3$ (M+H); время удерживания 2.492 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.62-7.44 (m, 4H), 7.28-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.82 (dd, J=12.5, 3.9 Гц, 1H), 3.66-3.44 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 169.

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил

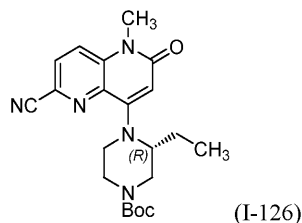


К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазина, HCl (30 мг,

0.082 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.043 мл, 0.245 ммоль) и 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (32.2 мг, 0.090 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-82% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (17.6 мг, 40.0% выход); ЖХ-МС: m/z = 539.3 (M+H); время удерживания 2.439 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН XR C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.59-7.37 (m, 4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (dd, J=13.2, 3.4 Гц, 1H), 3.91 (d, J=12.7 Гц, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.56 (d, J=14.7 Гц, 1H), 2.48 (d, J=3.9 Гц, 1H), 2.26 (dd, J=14.1, 7.2 Гц, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Гц, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 126.

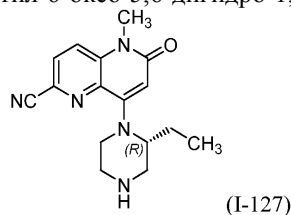
трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору (R)-1-вос-3-этилпиперазина (100 мг, 0.467 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли DIPEA (0.244 мл, 1.400 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (171 мг, 0.513 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combi (40 г колонка с силикагелем, элюируя 100-80% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 87% выход) в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 398.2 (M+H); время удерживания 2.702 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 40-100% В за 25 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 5 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100% В за 2 мин, скорость потока 1.5 мл/мин; градиент: 100% В за 4 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 127.

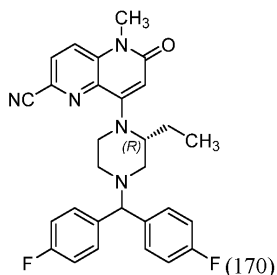
(R)-8-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 0.453 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.035 мл, 0.453 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-8-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (100 мг, 42.9% выход) в виде смолы; ЖХ-МС: m/z = 298.4 (M+H); время удерживания 0.66 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 170.

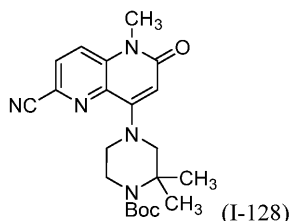
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (100 мг, 0.243 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.127 мл, 0.729 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.091 мл, 0.486 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-65% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (13.8 мг, 10.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.2 (M+H); время удерживания 2.601 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.53 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.24-7.06 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.40 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (d, J=6.6 Гц, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.25 (dd, J=11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.67 (t, J=7.5, Гц, 3H).

Промежуточное соединение 128.

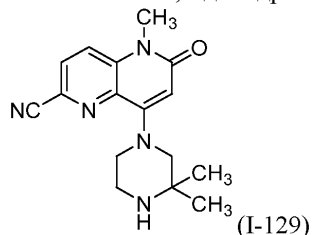
трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.373 г, 1.120 ммоль) и трет-бутил 2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.2 г, 0.933 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (0.489 мл, 2.80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combi (24 г колонка с силикагелем, элюируя 50-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.22 г, 55.1% выход) в виде смолы; ЖХ-МС: m/z = 398.4 (M+H); время удерживания 0.65 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 129.

8-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA

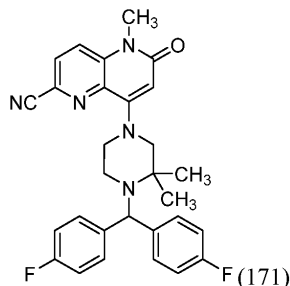


К перемешанному раствору трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.1 г, 0.252 ммоль) в сухом DCM (2 мл) добавляли TFA (0.5

мл, 6.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного соединения и растирали с DCM и петролейным эфиром с получением 8-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (0.099 г, 81% выход) в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 298.4 (M+H); время удерживания 0.61 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 171.

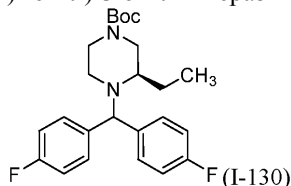
8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (50 мг, 0.168 ммоль), и DIPEA (0.088 мл, 0.504 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бис(4-фторфенил)метил трифторметансульфонат (71.1 мг, 0.202 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-74% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (6 мг, 7.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 500.3 (M+H); время удерживания 2.456 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 4H), 7.24-6.97 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.61 (br. s., 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 6H). Один пик протона был закрыт пиком влажности.

Промежуточное соединение 130.

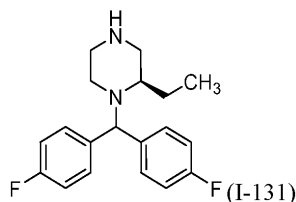
трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.3 г, 1.400 ммоль) и DIPEA (0.733 мл, 4.20 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.392 мл, 2.100 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combi (40 г колонка с силикагелем, элюируя 5-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.331 г, 48.8% выход) в виде бесцветной смолы; ЖХ-МС: m/z = 417.4 (M+H); время удерживания 1.62 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 131.

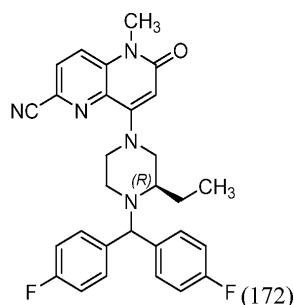
(R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазин, HCl



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.2 г, 0.480 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (0.169 г, 73.8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: $m/z = 317.4$ (M+H); время удерживания 1.46 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 172.

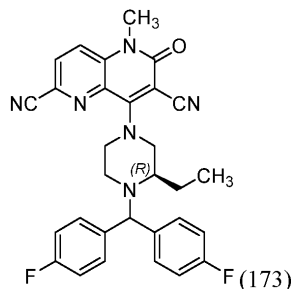
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (0.169 г, 0.479 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.251 мл, 1.437 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (0.176 г, 0.527 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ колонка - XBridge Phenyl (250×4.6 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза А: буфер: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 1 мл/мин градиент: 10-40% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (90 мг, 37.2% выход); ЖХ-МС: $m/z = 500.2$ (M+H); время удерживания 3.822 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.15 (td, J=9.0, 1.0 Гц, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23 (d, J=12.0 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (d, J=11.5 Гц, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.54 (d, J=6.0 Гц, 2H), 1.94 (ddd, J=13.3, 9.3, 7.5 Гц, 1H), 1.70 (dd, J=12.5, 7.5 Гц, 1H), 0.77 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 173.

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



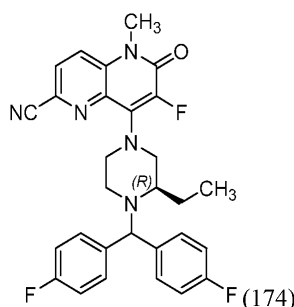
К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (30 мг, 0.085 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.045 мл, 0.255 ммоль) с последующим добавлением по каплям 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (33.5 мг, 0.094 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 25% В, 25-78% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (12.4 мг, 27.8% выход); ЖХ-МС: m/z = 525.3 (M+H); время удерживания 2.364 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.16 (t, J=8.7 Гц, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.07 (d, J=13.0 Гц, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.62 (t, J=10.1 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 (t, J=10.3 Гц, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56 (d, J=13.0 Гц, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 0.63 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 174.

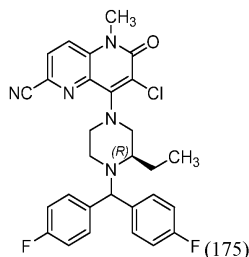
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Раствор получали путем растворения (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (55 мг, 0.110 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Раствор охлаждали до 0°C, Selectfluor (50.7 мг, 0.143 ммоль) растворяли в воде (0.15 мл) и добавляли THF (0.15 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, перемешивали при 0°C, нагревали до комнатной температуры в течение 1.5 ч, и затем перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (4.3 мг, 7.6% выход); ЖХ-МС: m/z = 518.3 (M+H); время удерживания 2.669 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.24-8.03 (m, 2H), 7.67-7.37 (m, 4H), 7.14 (t, J=8.7 Гц, 4H), 5.03 (s, 1H), 3.72-3.52 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.76 (dt, J=12.4, 6.1 Гц, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 175.

(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

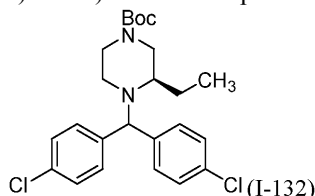


К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.080 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли NCS (16.04 мг, 0.120 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (31.4 мг, 69.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 534.3 (M+H); время удерживания 2.752 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Гц, 2H), 7.68-7.46 (m, 4H), 7.25-7.06 (m, 4H), 5.05 (s, 1H), 3.82 (d, J=10.0 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 2.98 (t, J=9.7 Гц, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.08 (s, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 1H), 0.53 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 132.

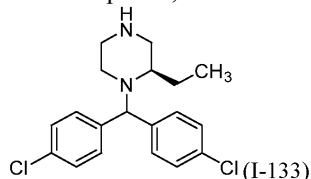
трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.18 г, 0.840 ммоль) и DIPEA (0.440 мл, 2.52 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.440 мл, 2.52 ммоль) с последующим добавлением 4,4'-(бромметил)ен)бис(хлорбензол) (0.292 г, 0.924 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combi (24 г колонка с силикагелем, элюируя 5-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.37 г, 98% выход) в виде бесцветной смолы; ЖХ-МС: m/z = 449.2 (M+H); время удерживания 2.02 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 133.

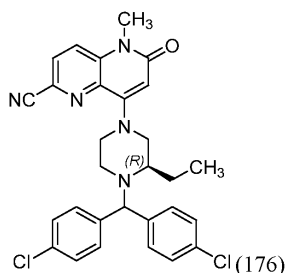
(R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-этилпиперазин, HCl.



К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-карбоксилата (0.37 г, 0.823 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли HCl в диоксане (9 мл, 36.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (0.3 г, 83% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 349.3 (M+H); время удерживания 1.79 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А:буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 мМ ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 176.

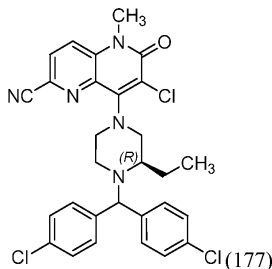
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (0.1 г, 0.259 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.136 мл, 0.778 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (0.095 г, 0.285 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое соединение очищали с помощью Combo (12 г колонка с силикагелем, элюируя 5-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (125 мг, 49.8% выход) в виде смолы; ЖХ-МС: m/z = 532.3 (M+H); время удерживания 2.32 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 177.

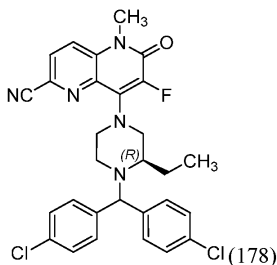
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.056 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли NCS (11.28 мг, 0.085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-хлор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (12.9 мг, 40.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 566.2 (M+H); время удерживания 2.864 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.17 (q, J =9.0 Гц, 2H), 7.58 (d, J =8.6 Гц, 2H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, J =8.6, 1.5 Гц, 4H), 5.06 (s, 1H), 3.82 (dd, J =12.5, 2.4 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J =12.5 Гц, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.00 (dd, J =11.0, 8.6 Гц, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46, (d, J =12.2 Гц, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.67 (d, J =7.3 Гц, 1H), 0.54 (t, J =7.3 Гц, 3H).

Пример 178.

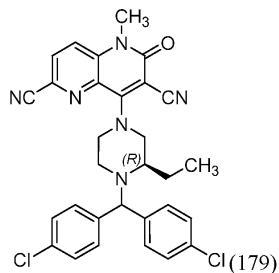
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Раствор получали путем растворения (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0.169 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Раствор охлаждали до 0°C, и Selectfluor (78 мг, 0.220 ммоль) растворяли в воде (0.2 мл) и добавляли тетрагидрофуран (0.2 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, перемешивали при 0°C, нагревали до комнатной температуры в течение 1.5 ч, и затем перемешивали в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-100% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (2 мг, 2.1% выход); ЖХ-МС: m/z = 550.2 (M+H); время удерживания 2.783 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.2 Гц, 4H), 5.05 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.78 (dd, J=13.0, 5.9 Гц, 1H), 2.45 (br. s., 2H), 1.96 (d, J=8.1 Гц, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.68 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 179.

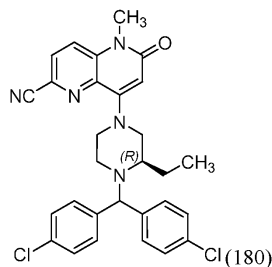
(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (30 мг, 0.078 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.041 мл, 0.233 ммоль) и 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (30.6 мг, 0.086 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-82% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (18.5 мг, 42.7% выход); ЖХ-МС: m/z = 557.2 (M+H); время удерживания 2.635 мин. Метод: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.56 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.40 (d, J=8.6 Гц, 4H), 5.17 (s, 1H), 4.07 (d, J=13.7 Гц, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.62 (t, J=10.1 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (t, J=10.4 Гц, 1H), 2.66 (d, J=9.8 Гц, 1H), 2.56 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 180.

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

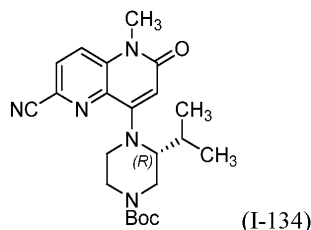


К перемешанному раствору (R)-1-(бис(4-хлорфенил)метил)-2-этилпиперазина, HCl (0.05 г, 0.130 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.068 мл, 0.389 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (0.048 г, 0.143 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-45% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением

(R)-8-(4-(бис(4-хлорфенил)метил)-3-этилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (23.5 мг, 33.4% выход); ЖХ-МС: m/z = 532.2 (M+H); время удерживания 2.873 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.39 (d, J=7.1 Гц, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.23 (d, J=11.2 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, J=12.2 Гц, 1H), 3.10 (d, J=11.5 Гц, 2H), 3.03 (d, J=10.3 Гц, 2H), 2.75 (d, J=14.9 Гц, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.78 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 134.

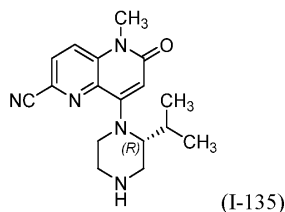
трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору (R)-1-Бос-3-изопропил-пиперазина (180 мг, 0.788 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли DIPEA (0.413 мл, 2.365 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (263 мг, 0.788 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водой, органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением. Неочищенное вещество растворяли в DCM и помещали на пластинку для препаративной TLC. Пластинку обрабатывали, применяя 5% этилацетат в петролейном эфире, и продукт помечали и силикагель растворяли в 10% метанол/DCM, перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и промывали DCM, фильтрат удаляли под пониженным давлением с получением трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 41.9% выход) в виде полутвердого вещества; ЖХ-МС: m/z = 412.2 (M+H); время удерживания 2.888 мин. Метод: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 135.

(R)-8-(2-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA

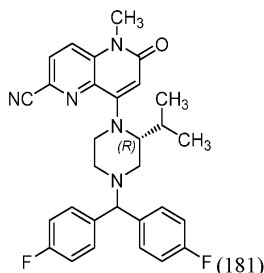


К перемешанному раствору трет-бутил (R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-3-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0.340 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл, 38.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (R)-8-(2-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (70 мг, 33.9% выход) в виде смолы; ЖХ-МС: m/z = 312.2 (M+H); время удерживания 0.81 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер:

10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Пример 181.

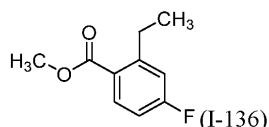
(R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (R)-8-(2-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (60 мг, 0.141 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.074 мл, 0.423 ммоль) и 4,4'-(хлорметилен)бис(фторбензол) (0.053 мл, 0.282 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-70% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением (R)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (9.2 мг, 12.7% выход); ЖХ-МС: $m/z = m/z = 514.3$ (M+H); время удерживания 2.656 мин. Метод: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм, 2.5 мкм); скорость потока 1.1 мл/мин; время градиента 3 мин; температура: 50°C, 0% растворителя В до 100% растворителя В; детектирование при 220 нм (растворитель А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; растворитель В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.51 (d, J=5.4 Гц, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 5H), 2.92-2.73 (m, 3H), 2.18 (d, J=8.8 Гц, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 0.77 (d, J=6.6 Гц, 4H), 0.81 (d, J=6.6 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 136.

Метил 2-этил-4-фторбензоат

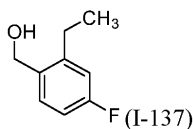


Метил 2-этил-4-фторбензоат получали в соответствии с общим способом, раскрытым в WO 2017/048950.

Бромид цинка (8 г, 35.5 ммоль) растворяли в THF (88 мл) в 250-мл круглодонной колбе в атмосфере азота. Добавляли этилмагния бромид (3 М в простом эфире, 11.78 мл, 35.3 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Густая суспензия образовывалась при добавлении реактива Гриньяра, но реакционная смесь разжижалась после приблизительно 1/2 добавленного реактива. Реакционную смесь охлаждали на бане с сухим льдом с образованием очень густой суспензии. Свежу суспензии добавляли Pd(dppf) ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)) (1.293 г, 1.767 ммоль) и метил 2-бром-4-фторбензоат (4.12 г, 17.67 ммоль). Охлаждающую баню удаляли. При повышении температуры реакцию перемешивали вручную для гомогенности, пока перемешивание было возможно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. TLC анализ в 2:1 гексанах:этилацетате показал исходный материал с около 50% превращением в продукт с более высоким R_f. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Исходный материал был израсходован по данным TLC. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли 100 мл насыщенного хлорида аммония. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали и хроматографировали этилацетатом и гексанами на 80 г колонке с силикагелем с получением метил 2-этил-4-фторбензоата (2.7 г, 14.82 ммоль, 84% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.93 (dd, J=8.8, 6.1 Гц, 1H), 7.00 (dd, J=9.9, 2.6 Гц, 1H), 6.94 (td, J=8.3, 2.7 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (q, J=7.3 Гц, 2H), 1.26 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 137.

(2-Этил-4-фторфенил)метанол

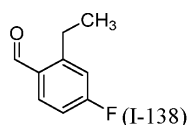


(2-Этил-4-фторфенил)метанол получали, применяя общий способ, описанный в Vadola, P. A. et al., J. Org Chem. 2012, 77, 6689-6702.

В высушенной в печи 500-мл круглодонной колбе алюмогидрид лития (LAH) в THF (11.11 мл, 22.23 ммоль) разбавляли сухим THF (30 мл) в атмосфере азота и охлаждали на ледяной бане. Применяя высушенную в печи капельную воронку, метил 2-этил-4-фторбензоат (2.7 г, 14.82 ммоль) в THF (60 мл) добавляли по каплям к раствору LAH. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакцию контролировали с помощью TLC в 30% этилацетате в гексанах. После полного восстановления исходного материала реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали водой (3 мл), перемешивали 5 мин с КОН 20% (9 мл), перемешивали 5 мин и в конце с водой (15 мл). После перемешивания в течение 5 мин суспензию фильтровали, фильтрат высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Вещество повторно растворяли в этилацетате, высушивали над $MgSO_4$, и концентрировали под вакуумом с получением (2-этил-4-фторфенил)метанола (2.3 г, 100% выход).

Промежуточное соединение 138.

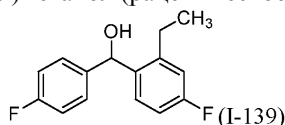
2-Этил-4-фторбензальдегид



2-Этил-4-фторбензальдегид получали в соответствии с общим способом, раскрытым в Wipf, P. et al., Org. Lett., 2003, 5 (7), pp 1155-1158. В сухой 500-мл круглодонной колбе (2-этил-4-фторфенил)метанол (2.3 г, 14.8 ммоль) растворяли в дихлорметане (74.0 мл) и добавляли пиридиний хлорхромат (6.38 г, 29.6 ммоль). Через 1 ч TLC в 1:2 этилацетате:гексанах показала, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали через пробку из силикагеля. Силикагель элюировали дихлорметаном, пока УФ активность определялась в элюате. Органические слои объединяли, и растворитель удаляли с получением 2-этил-4-фторбензальдегида (2 г, 13.14 ммоль, 89% выход) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.24 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=8.4$, 6.0 Гц, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 3.10 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.31 (t, $J=7.6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 139.

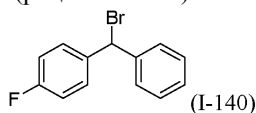
(2-Этил-4-фторфенил)(4-фторфенил)метанол (рацемическое)



В 250 мл сухой круглодонной колбе 2-этил-4-фторбензальдегид (1 г, 6.57 ммоль) растворяли в THF (32.9 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. К этому холодному раствору добавляли (4-фторфенил)магния бромид (3.94 мл, 7.89 ммоль, 2 М в простом эфире). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и затем при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления 3 мл насыщенного водного хлорида аммония. Смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой экстрагировали однократно рассолом, концентрировали, и остаток хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем 0-60% этилацетата в гексанах. Образец высушивали под высоким вакуумом на протяжении ночи с получением (2-этил-4-фторфенил)(4-фторфенил)метанола (2 г, 55%) в виде кристаллического твердого вещества. Анализ ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.44 (dd, $J=9.3$, 5.9 Гц, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.05 (d, $J=3.2$ Гц, 1H), 2.79-2.46 (m, 2H), 2.09 (d, $J=3.9$ Гц, 1H), 1.16 (t, $J=7.5$ Гц, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный %B: 2, конечный %B: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель A: 100% вода/0.05% TFA, растворитель B: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.6 мин, наблюдаемая масса 231.0 (M^+-OH).

Промежуточное соединение 140.

1-(Бром(фенил)метил)-4-фторбензол (рацемическое)

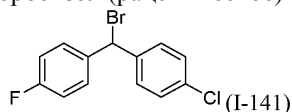


(4-Фторфенил)(фенил)метанол (52 мг, 0.257 ммоль) и трифенилфосфин (70.8 мг, 0.270 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (1029 мкл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение

2 мин до гомогенности. Пербромметан (90 мг, 0.270 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и прозрачный раствор концентрировали под вакуумом с получением 1-(бром(фенил)метил)-4-фторбензола в виде рацемической смеси.

Промежуточное соединение 141.

1-(Бром(4-хлорфенил)метил)-4-фторбензол (рацемическое)

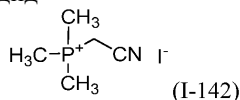


(4-Хлорфенил)(4-фторфенил)метанол (52 мг, 0.220 ммоль) и трифенилфосфин (60.5 мг, 0.231 ммоль) объединяли в тетрагидрофуране (879 мкл), охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 2 мин до гомогенности. Пербромметан (77 мг, 0.231 ммоль) добавляли, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и прозрачный раствор концентрировали под вакуумом с получением 1-(бром(4-хлорфенил)метил)-4-фторбензола в виде рацемической смеси.

Промежуточное соединение 142.

Стереохимия: А.

(Цианометил)триметилфосфоний иодид

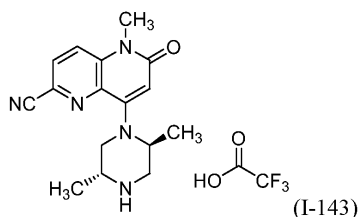


(Цианометил)триметилфосфоний иодид получали в соответствии с общим способом, описанным в Zaragoza, F., et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 2518-2521. В 1 л круглодонной колбе триметилфосфин в толуоле (100 мл, 100 ммоль) разбавляли THF (50.0 мл) и толуолом (50.0 мл) и охлаждали на ледяной бане. Реакционную смесь энергично перемешивали, пока добавляли по каплям иодацетонитрил (7 мл, 16.7 г, 68.3 ммоль) с образованием рыжевато-коричневого осадка. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Колбу помещали в ультразвуковой прибор для разрушения всех слипшихся твердых веществ. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом с получением (цианометил)триметилфосфония иодида (16.6 г, 68.3 ммоль, 68.3% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4.03 (d, J=16.4 Гц, 2H), 2.05 (d, J=15.4 Гц, 9H).

Промежуточное соединение 143.

Стереохимия: Н

8-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA

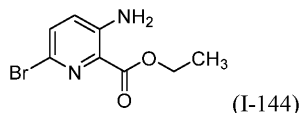


К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (65 г, 195 ммоль) и трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (43.9 г, 205 ммоль) в ацетонитриле (1.3 л) добавляли DIPEA (0.102 л, 585 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и сырой остаток хроматографировали на силикагеле (R_f продукта 0.4 в 100% этилацетата). Получали трет-бутил (2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (75 г, 189 ммоль, 97% выход). ЖХ-МС: m/z = 398.2 (M+H); время удерживания 2.7 мин. Метод: колонка - Kinetex XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), скорость потока 1 мл/мин; градиент 4 мин; 20% растворителя В до 100% растворителя В; контроль при 254 нм (растворитель А: 98% вода:2% ацетонитрил; 10 mM формиат аммония; растворитель В: 2% вода:98% ацетонитрил; 10 mM формиат аммония). К раствору трет-бутил (2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (30 г, 75 ммоль) в этилацетате (1000 мл) при 0°C добавляли HCl (4 М в диоксане) (189 мл, 755 ммоль), и температуру оставляли понижаться до комнатной температуры, перемешивая в течение 6 ч. Анализ ЖХ-МС показал ~90% массы продукта при 0.60 RT с ~4% массы амидного побочного продукта (в соответствии с гидролизом нитрила) при 0.44 RT. Реакционную смесь разбавляли метил трет-бутиловым эфиром (MTBE, 2000 мл), перемешивали в течение 15 мин, и соль HCl продукта фильтровали, промывали MTBE (100 мл). Соль HCl растворяли в воде (300 мл), и pH доводили до ~8, применяя 10% водный бикарбонат натрия. Органический слой экстрагировали DCM (5×250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-

5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (20 г, 65.2 ммоль, 86% выход). ЖХ-МС: $m/z = 298.2$ ($M+H$); время удерживания 0.5 мин. Метод: колонка - Kinetex XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), скорость потока 1 мл/мин; градиент 4 мин; 20% растворителя В до 100% растворителя В; контроль при 254 нм (растворитель А: 98% вода:2% ацетонитрил; 10 mM формиат аммония; растворитель В: 2% вода:98% ацетонитрил; 10 mM формиат аммония). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.70 (d, $J=12,3.2$ Гц, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.80 (dd, $J=8.8$ Гц, 1H) 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.19 (d, $J=6$ Гц, 3H), 1.15 (d, $J=6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, Хлороформ-d) δ 161.9, 155.0, 138.5, 137.0, 128.2, 125.0, 122.2, 117.2, 111.3, 56.5, 51.9, 50.0, 49.5, 29.0, 18.8, 15.4.

Промежуточное соединение 144.

Этил 3-амино-6-бромпиколинат

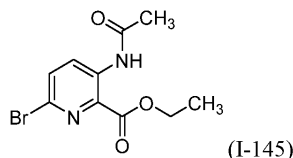


Этил 3-аминопиколинат (8.0 г, 48.1 ммоль) суспендировали в воде (66 мл) в 250 мл трехгорлой круглодонной колбе, оснащенной механической мешалкой, капельной воронкой и датчиком температуры. Медленно добавляли серную кислоту (1.7 мл, 31.9 ммоль) и уксусную кислоту (3.31 мл, 57.8 ммоль), пока колба была погружена в водяную баню при комнатной температуре для контроля температуры. К реакционной смеси добавляли раствор брома (2.5 мл, 48.5 ммоль) в уксусной кислоте (17.5 мл, 306 ммоль) в течение 15 мин при температуре окружающей среды с энергичным перемешиванием, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 23°C. Водяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную суспензию фильтровали и промывали небольшим количеством воды, и затем высушивали под вакуумом при комнатной температуре с получением этил 3-амино-6-бромпиколината (9.305 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 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 за 1.5 мин, затем 0.5 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Время удерживания 0.94 мин; наблюдаемые аддукты: $[M+H]$; наблюдаемые массы: 245.0. ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 7.44 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 4.29 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.31 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 145.

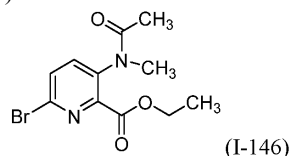
Этил 3-ацетамидо-6-бромпиколинат



Этил 3-амино-6-бромпиколинат (1.31 г, 5.35 ммоль) растворяли в THF (6 мл) с последующим добавлением уксусного ангидрида (1.6 мл, 16.96 ммоль). Реакционная смесь представляла собой суспензию/раствор. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота и нагревали до кипения с обратным холодильником. Реакционная смесь становилась гомогенной в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционные летучие вещества удаляли под вакуумом, используя ротационный испаритель. Небольшое количество этилацетата добавляли к реакционному остатку, и почти бесцветное твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением этил 3-ацетамидо-6-бромпиколината (787 мг). ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 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 за 1.5 мин, затем 0.5 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Время удерживания 0.98 мин; наблюдаемые аддукты: $[M+H]$; наблюдаемые массы: 287.0. ^1H ЯМР ($DMSO-d_6$) 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). Удалением растворителя из фильтрата получали дополнительные 695 мг продукта (87% чистота).

Промежуточное соединение 146.

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

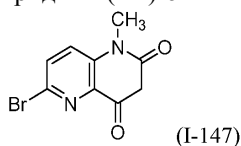


Раствор получали путем растворения этил 3-ацетамидо-6-бромпиколината (5 г, 17.41 ммоль) в DMF (100 мл). Далее добавляли карбонат цезия (8.15 г, 25.01 ммоль) и метилиодид (1.75 мл, 28.0 ммоль). Ре-

акционную смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и 40 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, используя комбинацию ротационный испаритель/вакуумный насос. К реакционному остатку добавляли этилацетат и DCM с хлороформом и толуолом. Смесь фильтровали через слой целита для удаления солей. Растворители снова удаляли под вакуумом, используя ротационный испаритель. Реакционный остаток снова растворяли в хлороформе и толуоле и фильтровали через слой целита для удаления еще присутствующих нерастворившихся остатков. Удалением растворителей под вакуумом получали 5.35 г продукта в виде оранжевого масла. ЖХ-МС; колонка - Waters Acquity BEH 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент 0% В до 100% В в течение 2 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). объем пробы: 1 мкл. Время удерживания 1.07 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; наблюдаемые массы: 301.1. Протонный ЯМР показал характеристики ограниченного вращения (ротамеры); ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.72 (d, J=8.4 Гц, 0.8H), 7.66 (d, J=8.4 Гц, 0.2H), 7.51 (d, J=8.4 Гц, 0.8H), 7.45 (d, J=8.4 Гц, 0.2H), 4.50-4.36 (m, 2.0H), 3.37 (s, 0.6H), 3.19 (s, 2.4H), 2.24 (s, 0.6H), 1.82 (s, 2.5H), 1.43-1.36 (m, 3.1H).

Промежуточное соединение 147.

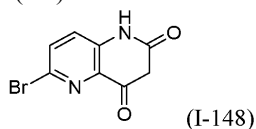
6-Бром-4-гидрокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



В 25 мл круглодонную колбу загружали KHMDS (4.3 мл, 2.150 ммоль) (0.5 М в толуоле), помещали в атмосферу азота и охлаждали до -78°C. К раствору KHMDS медленно добавляли раствор этил 6-бром-3-(N-метилацетамидо)пиколината (215 мг, 0.714 ммоль) в THF (2.5 мл) в течение приблизительно 3 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли 1:1 смесь этилацетата и воды для заполнения 60 мл делительной воронки. Смесь оставляли для разделения фаз. Водную фазу подкисляли 2.5 мл 1н. соляной кислоты и концентрировали на роторном испарителе с использованием вакуумного насоса. Сырой остаток взбалтывали в колбе Эрленмейера с 7 мл воды. Желтое твердое вещество собирали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (130.2 мг, 72%). ЖХ-МС; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 100 вода с 0.05% TFA; подвижная фаза В: 100 ацетонитрил 0.05% TFA; температура: 40°C; градиент 2% В до 98% В в течение 1.5 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). объем пробы: 3 мкл. Время удерживания 0.8 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; наблюдаемые массы: 254.9, 256.9.

Промежуточное соединение 148.

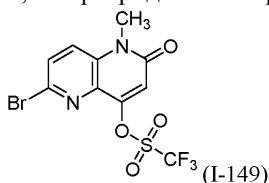
6-Бром-4-гидрокси-1,5-нафтиридин-2(1H)-он



К раствору KHMDS (0.5 М в толуоле) (27.2 мл, 13.58 ммоль) при -78°C медленно добавляли раствор этил 3-ацетамидо-6-бромпиколината (1.3 г, 4.53 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, и затем охлаждающую баню удаляли. После нагревания до комнатной температуры, желтый раствор стал светло-оранжевым. Этилацетат с последующим добавлением воды добавляли, и цвет снова стал желтым. Фазы разделяли, и желтый водный слой обрабатывали HCl (1н.), и белое твердое вещество выпадало в осадок. Желтое твердое вещество собирали фильтрованием с получением продукта (950 мг, 76%). ЖХ-МС; колонка - Waters Acquity BEH 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0.1% TFA; температура: 40°C; градиент 0% В до 100% В в течение 2 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм), объем пробы: 1 мкл. Время удерживания 0.7 мин; наблюдаемые аддукты: [M+H]⁺; наблюдаемые массы: 240.9 242.9.

Промежуточное соединение 149.

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



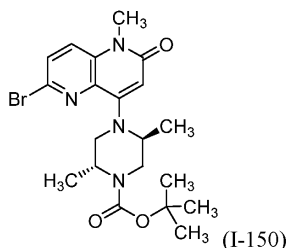
В круглодонной колбе 6-бром-1-метил-1,5-нафтиридин-2,4(1H,3H)-дион (200 мг, 0.784 ммоль) со-

единяли с DMAP (9.58 мг, 0.078 ммоль), DIPEA (0.205 мл, 1.176 ммоль) и DCM (20 мл). К полученной в результате суспензии добавляли по каплям раствор трифторметансульфонового ангидрида (0.141 мл, 0.863 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 3 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и сырое вещество очищали с помощью хроматографии с 1:1 гексаном:этилацетатом на 24 г колонке с силикагелем с получением продукта в виде белого твердого вещества (260 мг, 86%). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 90% ацетонитрил/10% вода/0.1% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.5 мин, наблюдаемая масса 386.7, 388.7 (M⁺).

Промежуточное соединение 150.

Стереохимия: Н

трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

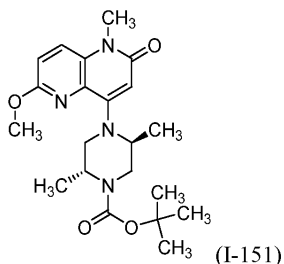


К смеси (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (156 мг, 0.705 ммоль) и 6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (260 мг, 0.672 ммоль) в ацетонитриле (6.7 мл) добавляли DIPEA (0.352 мл, 2.015 ммоль).

Реакцию нагревали при 80°C на протяжении ночи. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Растворитель удаляли, и неочищенное вещество очищали на колонке с силикагелем, применяя градиент 1-20% метанол в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0.28 г, 92% выход). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 90% ацетонитрил/10% вода/0.1% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.7 мин, наблюдаемая масса 451.0, 453.1 (M+1).

Промежуточное соединение 151.

трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

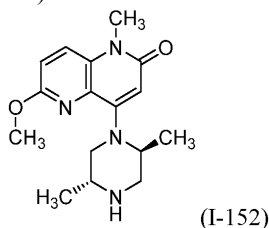


трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 0.598 ммоль), ацетат палладия (II) (13.43 мг, 0.060 ммоль), карбонат цезия (195 мг, 0.598 ммоль), и 2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил (77 мг, 0.120 ммоль) загружали в пробирку для микроволн в атмосфере азота. Ацетонитрил (2 мл) и метанол (0.1 мл) добавляли, и смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Часть сырого вещества очищали с помощью препаративной ЖХ-МС с получением аналитического образца при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 26% В, 26-66% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 9.3 мг, и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 95%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В;

скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.1%; наблюдаемая масса: 403.16; время удерживания: 1.85 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 95.1%; наблюдаемая масса: 403.17; время удерживания: 1.66 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Гц, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.20 (br d, J=6.7 Гц, 3H), 0.96 (br d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 152.

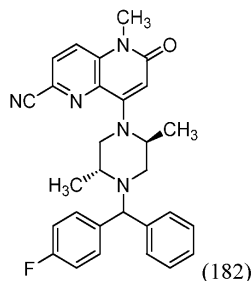
4-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он, TFA



К раствору трет-бутил (2R,5S)-4-(6-метокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 0.547 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли TFA (0.758 мл, 9.84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Растворитель удаляли, и неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки. Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.1 мин, наблюдаемая масса 303.3 (M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, J=12.3, 3.3 Гц, 1H), 3.05 (td, J=6.8, 2.9 Гц, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.02 (dd, J=7.8, 6.4 Гц, 6H).

Пример 182.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



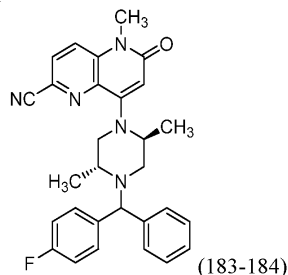
В 2 драм герметичном реакционном сосуде 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA (41.1 мг, 100 мкмоль), (4-фторфенил)(фенил)метанол (28.3 мг, 140 мкмоль) и (цианометил) триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 200 мкмоль) объединяли в ацетонитриле (200 мкл). Добавляли основание Хунига (75 мкл, 429 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку с силикагелем и элюировали 20-100% этилацетатом в гексанах с получением примера 182 в виде диастереомерной смеси. Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода, 90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.4 мин, наблюдаемая масса 482.5 (M⁺).

Неочищенное вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 47% В, 47-87% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высущивали путем центробежного испарения с получением 14.4 мг указанного в заголовке соединения (30% выход). Рассчитанная молекулярная масса 481.575. Условия ЖХ-МС QC-ACN-TFA-XB: наблюдаемая в МС масса иона 482.2, время удерживания 1.6 мин. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.68-7.48 (m, 4H), 7.39-7.26 (m,

2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.59 (br d, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.55 (br d, $J=12.8$ Гц, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.36 (br dd, $J=17.4, 11.9$ Гц, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (br t, $J=5.6$ Гц, 3H).

Примеры 183 и 184.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

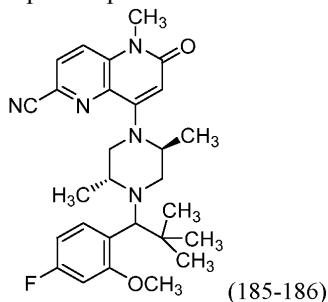


Пример 182 разделяли на отдельные диастереомеры, применяя хиральную твердофазную хроматографию: колонка - Chiralpak OJ-H, 21×250 мм; 5 мкм, подвижная фаза: 90% CO₂/10% метанол, скорость потока: 45 мл/мин, длина волны детектора: 225 нм, проба: 500 мкл, 15 мг растворяли в 1 мл метанола/ацетонитрила.

Диастереомер, элюируемый первым, пример 183 (66.4 мг), выделяли с выходом 20.2%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.1; время удерживания: 2.49 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.11; время удерживания: 1.75 мин. Диастереомер, элюируемый вторым, пример 184 (71.7 мг), выделяли с выходом 21.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.11; время удерживания: 2.51 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.1; время удерживания: 1.76 мин.

Примеры 185 и 186.

8-[(2S,5R)-4-[1-(4-фтор-2-метоксифенил)-2,2-диметилпропил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



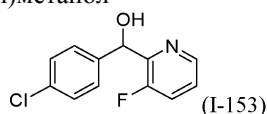
В виале 2 драм 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA (60 мг, 0.117 ммоль), 1-(1-хлор-2,2-диметилпропил)-4-фтор-2-метоксибензол (32.3 мг, 0.140 ммоль) и иодид натрия (175 мг, 1.167 ммоль) герметично закрывали в атмосфере азота. Добавляли основание Хунига (0.102 мл, 0.583 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 5 ч в микроволновом реакторе. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена, с наблюдаемыми как M+1, так и M+42 (M+ацетонитрил).

Диастереомеры разделяли с помощью нехиральной препаративной ВЭЖХ. Диастереомер, элюируемый первым, пример 185 (4.2 мг), выделяли с выходом 7.3% выход. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.3%; наблюдаемая масса: 492.2; время удерживания: 1.55 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.7%; наблюдаемая масса: 492.21; время удерживания: 2.75 мин.

Диастереомер, элюируемый вторым, пример 186 (3.7 мг), выделяли с выходом 6.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.4%; наблюдаемая масса: 492.18; время удерживания: 1.58 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.2%; наблюдаемая масса: 492.21; время удерживания: 2.79 мин.

Промежуточное соединение 153.

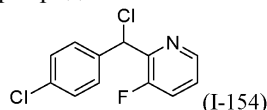
(4-Хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанол



В 250 мл сухой круглодонной колбе 3-фторпиколинальдегид (677 мг, 5.41 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. К этому холодному раствору добавляли (4-хлорфенил)магния бромид в диэтиловом эфире (6.49 мл, 6.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления 3 мл насыщенного водного хлорид аммония. Смесь разделяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой концентрировали, и остаток хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем 0-60% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и высушивали под высоким вакуумом на протяжении ночи. Анализ ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.43 (br d, J=2.9 Гц, 1H), 7.48-7.17 (m, 6H), 5.98 (br s, 1H), 5.29 (br d, J=4.4 Гц, 1H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.3 мин, наблюдаемая масса 237.9 (M+1).

Промежуточное соединение 154.

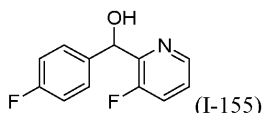
2-(Хлор(4-хлорфенил)метил)-3-фторпиридин



В 250-мл круглодонной колбе (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанол (750 мг, 3.16 ммоль) растворяли в дихлорметане (15.779 мл) и добавляли тионилхлорид (4.61 мл, 63.1 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 40°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл насыщенного раствора карбоната калия на бане с ледяной водой. Смесь разделяли между дихлорметаном и водой. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли с получением 2-(хлор(4-хлорфенил)метил)-3-фторпиридина (793 мг, 3.10 ммоль, 98% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.50 (d, J=4.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.43 (ddd, J=9.7, 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 4.2 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H).

Промежуточное соединение 155.

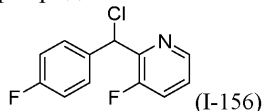
(4-Фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанол



В 250 мл сухой круглодонной колбе 3-фторпиколинальдегид (545 мг, 4.36 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. К этому холодному раствору добавляли (4-фторфенил)магния бромид в диэтиловом эфире (2.61 мл, 5.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин и при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакцию останавливали путем добавления 3 мл насыщенного водного хлорида аммония. Смесь разделяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой концентрировали, и остаток хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем 0-60% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и высушивали под высоким вакуумом на протяжении ночи. Анализ ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.44 (br d, J=3.2 Гц, 1H), 7.52-7.23 (m, 4H), 7.02 (br t, J=8.3 Гц, 2H), 5.99 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 5.27 (br d, J=6.4 Гц, 1H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.2 мин, наблюдаемая масса 221.9 (M⁺).

Промежуточное соединение 156.

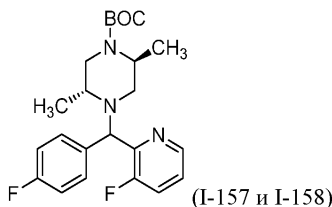
2-(Хлор(4-фторфенил)метил)-3-фторпиридин



В 250-мл круглодонной колбе (4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанол (613 мг, 2.77 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл) и добавляли тионилхлорид (4.04 мл, 55.4 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 40°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл насыщенного раствора карбоната калия на бане с ледяной водой. Смесь разделяли между дихлорметаном и водой. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли с получением 2-(хлор(4-фторфенил)метил)-3-фторпиридина (798 мг, 3.33 ммоль) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.51 (d, J=4.4 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 5.3 Гц, 2H), 7.43 (ddd, J=9.7, 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.07 (t, J=8.7 Гц, 2H), 6.42 (s, 1H).

Промежуточные соединения 157 и 158.

трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



В круглодонной колбе 2-(хлор(4-фторфенил)метил)-3-фторпиридин (790 мг, 3.30 ммоль) растворяли в ацетонитриле (16.5 мл). К этому раствору последовательно добавляли иодид калия (54.7 мг, 0.330 ммоль), триэтиламин (0.919 мл, 6.59 ммоль) и трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (706 мг, 3.30 ммоль). После нагревания при 75°C в течение 5 ч TLC в 2:3 этилацетате/гексанах показала следы исходного материала и двух новых соединений с более низкими R_f. Данные ЖХ-МС совпали с 2 главными продуктами, где каждый имел корректную MW, соответствующую двум отдельным диастереомерам. Неочищенное вещество хроматографировали на 24 г колонке с силикагелем с 10-50% этилацетата в гексанах для разделения двух главных фракций, помеченных как Изолят-1 и Изолят-2. ЖХ-МС показала, что каждая фракция соответствует одному диастереомеру, загрязненному небольшим количеством другого диастереомера.

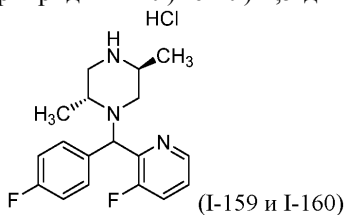
Промежуточное соединение 157: изолят-1, фракция, элюируемая первой. Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.27 мин, наблюдаемая масса 418.5 (M⁺).

Промежуточное соединение 158: изолят-2, фракция, элюируемая второй. Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацето-

нитрил/90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.31 мин, наблюдаемая масса 418.1 (МН⁺).

Промежуточные соединения 159 и 160.

(2R,5S)-1-((4-Фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин, HCl

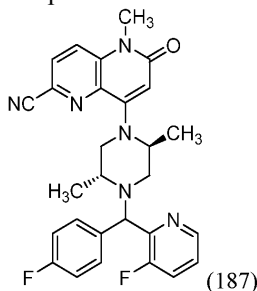


Раствор каждого отдельного диастереомера трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (422 мг, 1.011 ммоль) в дихлорметане (20 мл) охлажда-ли на ледяной бане и добавляли хлороводородную кислоту (4 М в диоксане) (4 мл, 16.00 ммоль). Реакци-онную смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. По данным TLC реакция была завершена. Растворитель удаляли и остаток высушивали под высоким вакуумом.

Промежуточное соединение 159: диастереомер 1 из элюированного первым образца трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0.989 ммоль, 98% выход). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, ко-нечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% во-да/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.3 мин, наблюдаемая масса 318.0 (МН⁺). Промежуточное со-единение 160: диастереомер 2 из элюированного вторым образца трет-бутил (2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0.989 ммоль, 98% выход). Ус-ловия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, рас-творитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.4 мин, наблюдаемая масса 318.0 (МН⁺).

Пример 187.

8-[(2S,5R)-4-[(4-Фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

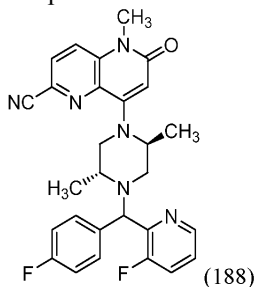


Промежуточное соединение 159, Диастереомер 1 (2R,5S)-1-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (317 мг, 1.000 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (333 мг, 1 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Добав-ляли основание Хунига (700 мкл, 4.00 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи. Неочищенное вещество хроматографировали 0-15% метанолом в этилацетате на 24 г колонке с силикагелем с получением 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (73 мг, 0.143 ммоль, 14% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.43 (d, J=4.4 Гц, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.33 (ddd, J=10.1, 8.5, 1.2 Гц, 1H), 7.18 (dt, J=8.4, 4.2 Гц, 1H), 7.03 (t, J=8.7 Гц, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.14 (dd, J=11.5, 3.7 Гц, 1H), 2.27 (br d, J=10.8 Гц, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H). Условия анали-тической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.7 мин, наблюдаемая масса 501.1 (МН⁺).

Пример 188.

Стереохимия Н.

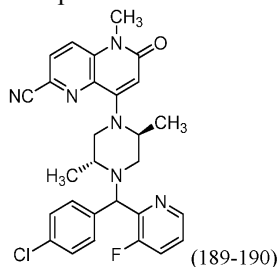
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Пример 188 получали из промежуточного соединения 160, диастереомера 2 (2R,5S)-1-((4-фторфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазина, в соответствии с общим способом примера 187. Соединение (175 мг), выделяли с выходом 35%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.49 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.38 (td, $J=9.2, 1.2$ Гц, 1H), 7.20 (dt, $J=8.4, 4.2$ Гц, 1H), 7.01 (t, $J=8.7$ Гц, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.86 (br d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.72 (dd, $J=12.2, 3.2$ Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=11.9, 3.5$ Гц, 1H), 1.38 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J=6.6$ Гц, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.7 мин, наблюдаемая масса 501.1 (MH^+).

Примеры 189 и 190.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



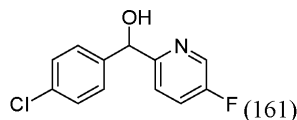
В 100-мл круглодонной колбе 2-(хлор(4-хлорфенил)метил)-3-фторпиридин (775 мг, 3.03 ммоль) растворяли в ацетонитриле (8400 мкл). К этому раствору последовательно добавляли 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (500 мг, 1.681 ммоль), триэтиламин (469 мкл, 3.36 ммоль) и иодид калия (27.9 мг, 0.168 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали при 75°C в течение 2 ч. Неочищенное вещество хроматографировали 0-100% этилацетатом в гексанах. Два уширенных пика отделяли, каждый с корректной массой. ЖХ-МС одновременного ввода показал два пика, и сдвиги ^1H ЯМР были схожи, но не идентичны, в соответствии с диастереомерами.

Пример 189: диастереомер 1 (425 мг, 0.806 ммоль, 47.9% выход); условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.8 мин, наблюдаемая масса 517.1 (MH^+). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.40 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.16 (dt, $J=8.4, 4.2$ Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.78 (br d, $J=9.0$ Гц, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.12 (dd, $J=11.5, 3.4$ Гц, 1H), 2.24 (br d, $J=11.5$ Гц, 1H), 1.35 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.16 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Пример 190: диастереомер 2: (50 мг, 0.081 ммоль, 4.83% выход); условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity VEN C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.8 мин, наблюдаемая масса 517.1 (MH^+). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.48 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=12.1, 8.7$ Гц, 3H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.86 (br d, $J=10.8$ Гц, 1H), 3.71 (dd, $J=12.2, 2.9$ Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.19-3.11 (m,

1H), 3.04 (dd, J=11.7, 3.4 Гц, 1H), 2.47 (dd, J=11.9, 1.1 Гц, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Гц, 3H).
Промежуточное соединение 161.

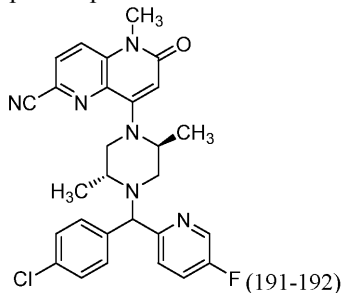
(4-Хлорфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метанол



(4-Хлорфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, описанным для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 7.19 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.04-4.49 (br m, 1H).

Примеры 191 и 192.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



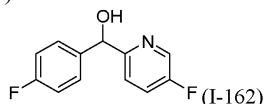
(8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил получали в соответствии с общим способом, описанным для получения примера 182, 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила. Диастереомеры разделяли, применяя хиральную твердофазную хроматографию: колонка - Chiral AD, 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 70% CO₂/30% IPA с 0.1% DEA, скорость потока: 100 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, проба: 1000 мкл, 15.8 мг растворяли в 3 мл метанола.

Пример 191: диастереомер, элюируемый первым (5.5 мг), выделяли с выходом 6.6%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 517.25; время удерживания: 1.61 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.9%; наблюдаемая масса: 517.07; время удерживания: 2.26 мин.

Пример 192: диастереомер, элюируемый вторым (6.4 мг), выделяли с выходом 7.7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.3%; наблюдаемая масса: 517.22; время удерживания: 1.67 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 516.97; время удерживания: 2.26 мин.

Промежуточное соединение 162.

(4-Фторфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метанол

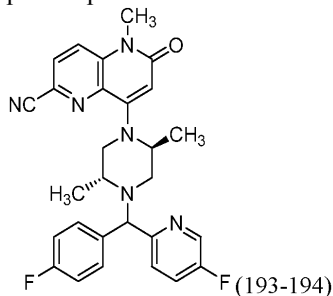


(4-Фторфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, приме-

няемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.49-7.27 (m, 3H), 7.18 (br d, $J=3.9$ Гц, 1H), 7.05 (br t, $J=7.9$ Гц, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H).

Примеры 193 и 194.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(5-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



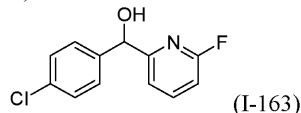
Диастереомеры получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 193: диастереомер, элюируемый первым (16.4 мг), выделяли с выходом 20.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 501.17; время удерживания: 2.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 501.18, 501.18; время удерживания: 1.42, 1.45 мин.

Пример 194: диастереомер, элюируемый вторым (6.8 мг), выделяли с выходом 8.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.8%; наблюдаемая масса: 501.2; время удерживания: 1.51 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 501.02; время удерживания: 2.11 мин.

Промежуточное соединение 163.

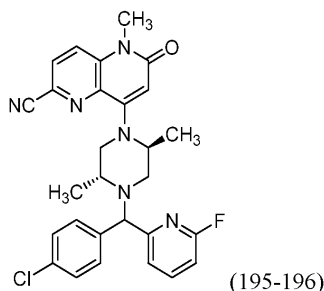
(4-Хлорфенил)(6-фторпиридин-2-ил)метанол



(4-Хлорфенил)(6-фторпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.78 (q, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.11 (dd, $J=7.3, 2.2$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J=8.1, 2.4$ Гц, 1H), 5.75 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.09 (d, $J=4.6$ Гц, 1H).

Примеры 195 и 196.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(6-фторпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

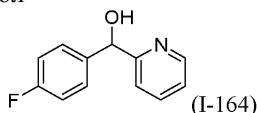


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 182, 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила. Пример 195: диастереомер, элюируемый первым (4.1 мг), выделяли с выходом 4.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.8%; наблюдаемая масса: 516.92; время удерживания: 1.7 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.7%; наблюдаемая масса: 516.93; время удерживания: 2.37 мин.

Пример 196: диастереомер, элюируемый вторым (4 мг), выделяли с выходом 4.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.9%; наблюдаемая масса: 517.05, 517.1; время удерживания: 1.61, 1.71 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.7%; наблюдаемая масса: 517.18; время удерживания: 2.37 мин.

Промежуточное соединение 164.

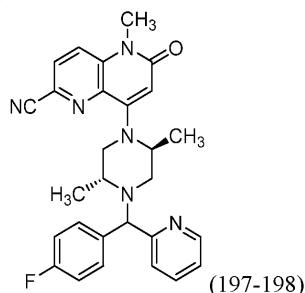
(4-Фторфенил)(пиридин-2-ил)метанол



(4-Фторфенил)(пиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹Н 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).

Примеры 197 и 198.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(пиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



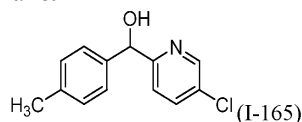
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 197: диастереомер, элюируемый первым (5.8 мг), выделяли с выходом 7.5%. Для определе-

ния конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.6%; наблюдаемая масса: 483.24; время удерживания: 1.96 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 483.23; время удерживания: 1.47 мин. Пример 198: диастереомер, элюируемый вторым (5.2 мг), выделяли с выходом 6.7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 93.7%; наблюдаемая масса: 483.24; время удерживания: 1.95 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.3%; наблюдаемая масса: 483.21; время удерживания: 1.46 мин.

Промежуточное соединение 165.

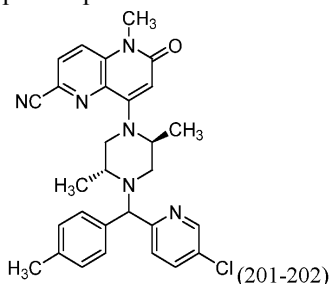
(5-Хлорпиридин-2-ил)(p-толил)метанол



(5-Хлорпиридин-2-ил)(p-толил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.3, 1.7 Гц, 1H), 7.26 (br d, J=7.8 Гц, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 5.75 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H).

Примеры 199 и 200.

8-[(2S,5R)-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

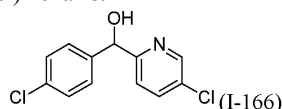
Пример 199: диастереомер, элюируемый первым (7.5 мг), выделяли с выходом 9.1%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 513.27; время удерживания: 1.58 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.03; время удерживания: 2.36 мин.

Пример 200: диастереомер, элюируемый вторым (7 мг), выделяли с выходом 8.5%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 513.25; время удерживания: 1.6 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.43; время удерживания: 2.37 мин.

Промежуточное соединение 166.

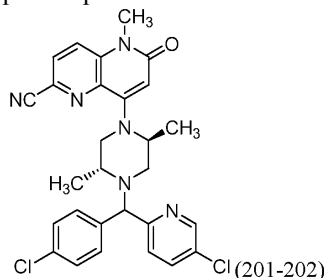
(4-Хлорфенил)(5-хлорпиридин-2-ил)метанол



(4-Хлорфенил)(5-хлорпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.54 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.15 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 5.74 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 4.76 (br d, J=3.9 Гц, 1H).

Примеры 201 и 202.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



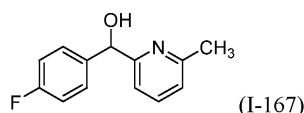
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, описанным для получения примеров 183-184.

Пример 201: диастереомер, элюируемый первым (2.6 мг), выделяли с выходом 3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.6%; наблюдаемая масса: 533.2; время удерживания: 1.66 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 533.12; время удерживания: 2.43 мин.

Пример 202: диастереомер, элюируемый вторым (2.8 мг), выделяли с выходом 3.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 94.9%; наблюдаемая масса: 533.23; время удерживания: 1.75 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 532.97; время удерживания: 2.43 мин.

Промежуточное соединение 167.

(4-Фторфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метанол

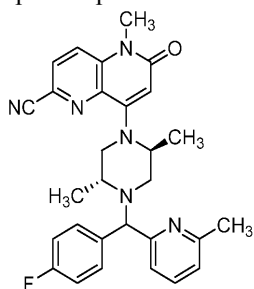


(I-167)

(4-Фторфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.53 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.88 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 2.62 (s, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.1 мин, наблюдаемые массы 218.3 (M+1) и 200.2 (M⁺-OH).

Примеры 203 и 204.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(6-метилпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(203-204)

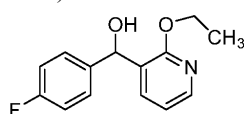
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, описанным для получения примеров 183-184.

Пример 203: диастереомер, элюируемый первым (6.7 мг), выделяли с выходом 11.5%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.0%; наблюдаемая масса: 497.3; время удерживания: 1.45 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 96.8%; наблюдаемая масса: 497.25; время удерживания: 2.09 мин.

Пример 204: диастереомер, элюируемый вторым (7.8 мг), выделяли с выходом 13.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.6%; наблюдаемая масса: 497.08; время удерживания: 1.45 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.9%; наблюдаемая масса: 497.31; время удерживания: 2.08 мин.

Промежуточное соединение 168.

(2-Этоксипиридин-3-ил)(4-фторфенил)метанол



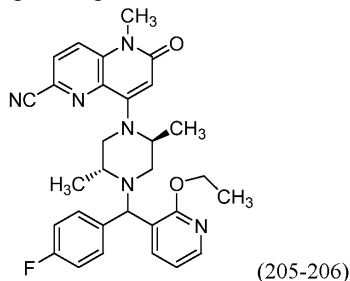
(I-168)

(2-Этоксипиридин-3-ил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, описанным для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.09 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J=7.9$, 5.7 Гц, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Гц, 2H), 6.90 (dd, $J=6.8$, 5.4 Гц, 1H), 5.95 (d, $J=3.7$ Гц, 1H), 4.40 (q, $J=6.9$ Гц, 2H), 2.98 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 1.36 (t, $J=7.1$ Гц, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный

% В 0, конечный % В 100, градиент 1.5 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 200 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity ВЕН 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.2 мин, наблюдаемая масса 248.1 (M⁺).

Примеры 205 и 206.

8-[(2S,5R)-4-[(2-этоксипиридин-3-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

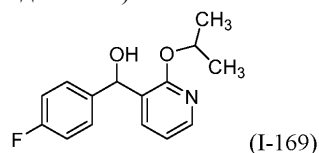


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 205: диастереомер, элюируемый первым (5.8 мг), выделяли с выходом 6.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 94.4%; наблюдаемая масса: 527.19; время удерживания: 2.41 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В за 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 527.12; время удерживания: 1.71 мин. Пример 206: диастереомер, элюируемый вторым (6.9 мг), выделяли с выходом 8.1%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 527.1; время удерживания: 2.39 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В за 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 527.17; время удерживания: 1.68 мин.

Промежуточное соединение 169.

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

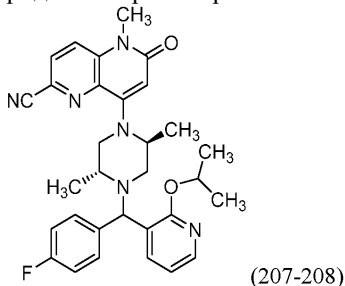


(4-Фторфенил)(2-изопропоксипиридин-3-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8.09 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=7.6, 5.6 Гц, 2H), 7.04 (t, J=8.3 Гц, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.91 (d, J=4.9 Гц, 1H), 5.37 (dt, J=12.3, 6.1 Гц, 1H), 3.02 (d, J=5.4 Гц, 1H), 1.29 (dd, J=8.2, 6.7 Гц, 6H). ¹³С ЯМР (101 МГц, Хлороформ-d) δ 163.4, 160.9, 160.1, 145.9, 138.3, 138.3, 135.7, 128.3, 128.3, 126.3, 116.5, 115.1, 114.9, 71.5, 68.4, 22.0. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -115 (s, 1F). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны 220, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.8 мин, наблюдаемая масса 262.0 (M⁺).

Примеры 207 и 208.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[2-(пропан-2-илокси)пиридин-3-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-

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

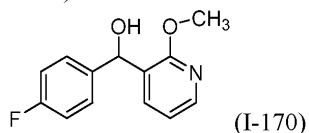


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, описанным для получения примеров 183-184.

Пример 207: диастереомер, элюируемый первым (6.1 мг), выделяли с выходом 7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.3%; наблюдаемая масса: 541.29; время удерживания: 2.53 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 96.6%; наблюдаемая масса: 541.26; время удерживания: 1.83 мин. Пример 208: диастереомер, элюируемый вторым (8.6 мг), выделяли с выходом 9.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.9%; наблюдаемая масса: 541.32; время удерживания: 2.5 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.7%; наблюдаемая масса: 541.26; время удерживания: 1.85 мин.

Промежуточное соединение 170.

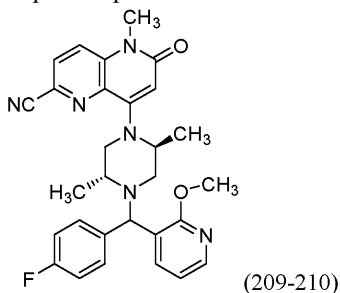
(4-Фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метанол



(4-Фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. Анализ ^1H ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 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).

Примеры 209 и 210.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(2-метоксипиридин-3-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

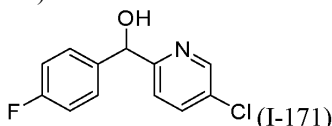


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 209: диастереомер, элюируемый первым (4.6 мг), выделяли с выходом 5.6%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.3%; наблюдаемая масса: 513.19; время удерживания: 2.28 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.25; время удерживания: 1.68 мин. Пример 210: диастереомер, элюируемый вторым (7.5 мг), выделяли с выходом 9.1%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.6%; наблюдаемая масса: 513.27; время удерживания: 2.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 95.7%; наблюдаемая масса: 513.29; время удерживания: 1.58 мин.

Промежуточное соединение 171.

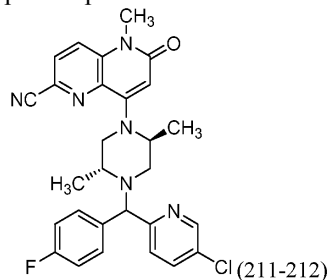
(5-Хлорпиридин-2-ил)(4-фторфенил)метанол



(5-Хлорпиридин-2-ил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.52 (br s, 1H), 7.63 (br d, J=7.8 Гц, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.15 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 7.04 (br t, J=8.2 Гц, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H).

Примеры 211 и 212.

8-[(2S,5R)-4-[(5-хлорпиридин-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

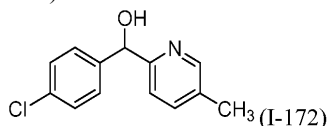
Пример 211: диастереомер, элюируемый первым (3.2 мг), выделяли с выходом 3.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0.1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.6%; наблюдаемая масса: 517.22; время удерживания: 1.5 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 517.04; время удерживания: 2.27 мин.

Пример 212: диастереомер, элюируемый вторым (3.2 мг), выделяли с выходом 3.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters

XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.6%; наблюдаемая масса: 517.23; время удерживания: 1.57 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 517.04; время удерживания: 2.27 мин.

Промежуточное соединение 172.

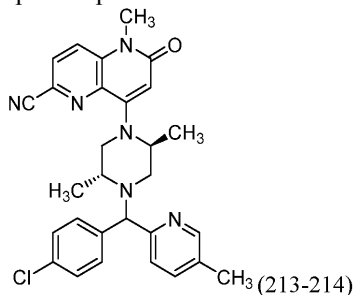
(4-Хлорфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метанол



(4-Хлорфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 7.32 (br s, 4H), 7.05 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.58-5.22 (m, 1H).

Примеры 213-214.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

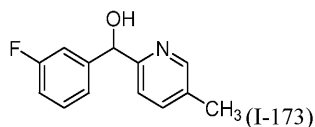


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 213: диастереомер, элюируемый первым (9.3 мг), выделяли с выходом 13.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.1; время удерживания: 2.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.07; время удерживания: 1.63 мин. Пример 214: диастереомер, элюируемый вторым (31.4 мг), выделяли с выходом 45.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.13; время удерживания: 2.27 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 513.12; время удерживания: 1.64 мин.

Промежуточное соединение 173.

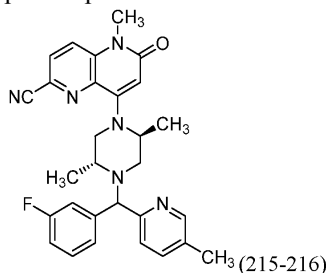
(3-Фторфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метанол



(3-Фторфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.47 (br d, $J=4.2$ Гц, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H).

Примеры 215-216.

8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)(5-метилпиридин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

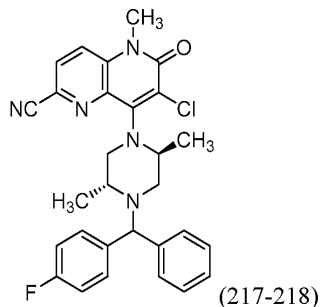


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 215: диастереомер, элюируемый первым (8.6 мг), выделяли с выходом 12.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 497.07; время удерживания: 2.09 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.3%; наблюдаемая масса: 497.17; время удерживания: 1.46 мин. Пример 216: диастереомер, элюируемый вторым (8.8 мг), выделяли с выходом 13.1% выход. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 497.12; время удерживания: 2.1 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 497.21; время удерживания: 1.47 мин.

Примеры 217 и 218.

7-хлор-8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Получали раствор в DMF (1 мл) смеси диастереомеров 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.062 ммоль). N-Хлорсукцинимид (12.48 мг, 0.093 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при

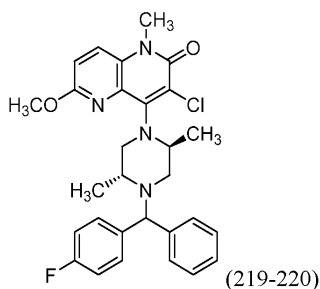
комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 44% В, 44-84% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выделяли твердое вещество (22.8 мг), содержащее смесь диастереомеров. Диастереомеры разделяли, применяя хиральную твердофазную хроматографию: колонка - Chiral OD, 30×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: 70% CO₂/30% метанол/0.1% диэтиламин, скорость потока: 100 мл/мин, длина волны детектора: 220 нм, проба: 1300 мкл 22.8 мг растворяли в 3 мл метанола.

Пример 217: диастереомер, элюируемый первым (9.2 мг), выделяли с выходом 28.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.2%; наблюдаемая масса: 516.1; время удерживания: 2.68 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.3%

Пример 218: диастереомер, элюируемый вторым (9.1 мг), выделяли с выходом 28.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.1%; наблюдаемая масса: 516.09; время удерживания: 2.68 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.1%; наблюдаемая масса: 516.34; время удерживания: 1.79 мин.

Примеры 219 и 220.

3-хлор-4-{4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]пиперазин-1-ил}-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

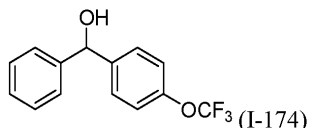


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, описанным для получения примеров 217-218, 7-хлор-8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила. Пример 219: диастереомер, элюируемый первым (13.2 мг), выделяли с выходом 72.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 493.17; время удерживания: 2.62 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 520; время удерживания: 1.51 мин. Пример 220: диастереомер, элюируемый вторым (5.9 мг), выделяли с выходом 32.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, час-

тицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 493.21; время удерживания: 2.54 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 520; время удерживания: 1.5 мин.

Промежуточное соединение 174.

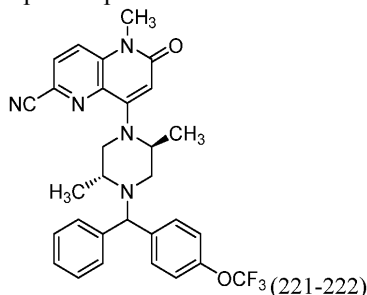
Фенил(4-(трифторметокси)фенил)метанол



Фенил(4-(трифторметокси)фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.43 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.88 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.25 (d, $J=3.5$ Гц, 1H).

Примеры 221 и 222.

8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{фенил[4-(трифторметокси)фенил]метил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



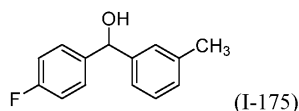
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 221: диастереомер, элюируемый первым (6.7 мг), выделяли с выходом 7.6%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 548.26; время удерживания: 2.04 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.8%; наблюдаемая масса: 548; время удерживания: 2.59 мин.

Пример 222: диастереомер, элюируемый вторым (6.4 мг), выделяли с выходом 7.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.5%; наблюдаемая масса: 548.28; время удерживания: 2.02 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.6%; наблюдаемая масса: 548.14; время удерживания: 2.59 мин.

Промежуточное соединение 175.

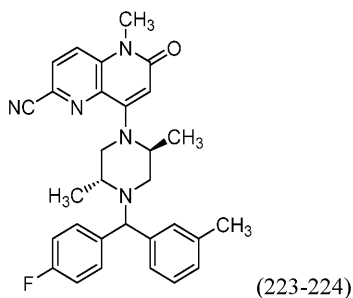
(4-Фторфенил)(m -толил)метанол



(4-Фторфенил)(m-толил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.37 (dd, $J=7.7, 5.7$ Гц, 2H), 7.25 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.12 (br d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.04 (t, $J=8.3$ Гц, 2H), 5.82 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (d, $J=3.2$ Гц, 1H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 2 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил, 90% вода/0.05% TFA, растворитель В: 10% вода, 90% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity ВЕН C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.6 мин, наблюдаемая масса 198.9 ($\text{M}^+ - \text{OH}$).

Примеры 223 и 224.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(3-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

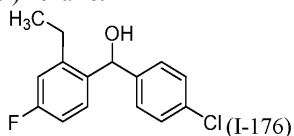


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 223: диастереомер, элюируемый первым (5.7 мг), выделяли с выходом 9.8%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 496.21; время удерживания: 2.65 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 496.21; время удерживания: 1.7 мин. Пример 224: диастереомер, элюируемый вторым (5.3 мг), выделяли с выходом 9.1%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.0%; наблюдаемая масса: 496.18; время удерживания: 2.54 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 96.1%; наблюдаемая масса: 496.19; время удерживания: 1.83 мин.

Промежуточное соединение 176.

(4-Хлорфенил)(2-этил-4-фторфенил)метанол

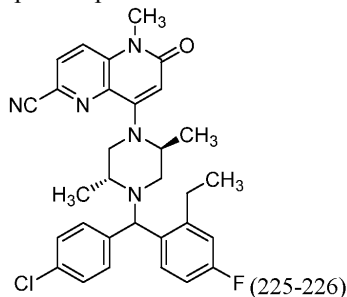


(4-Хлорфенил)(2-этил-4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.39 (dd, $J=8.3, 6.1$ Гц, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.04 (d, $J=3.2$ Гц, 1H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.09 (d, $J=3.7$ Гц, 1H), 1.18 (t, $J=7.6$ Гц, 3H). Усло-

вия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны: 220 нм, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.7 мин, наблюдаемая масса 246.9, 248.7 (M^+-OH).

Примеры 225 и 226.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(2-этил-4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

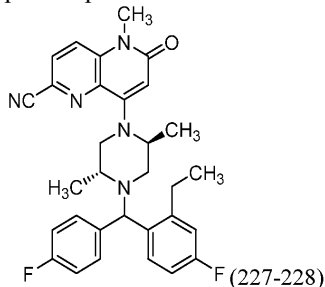


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 225: диастереомер, элюируемый первым (12.3 мг), выделяли с выходом 16.7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.26; время удерживания: 2.8 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.15; время удерживания: 2.23 мин. Пример 226: диастереомер, элюируемый вторым (12.4 мг), выделяли с выходом 16.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.18; время удерживания: 2.79 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.24; время удерживания: 2.23 мин.

Примеры 227 и 228.

8-[(2S,5R)-4-[(2-этил-4-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



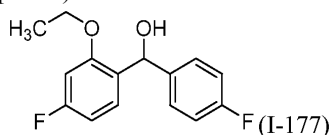
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 227: диастереомер, элюируемый первым (16.5 мг), выделяли с выходом 23.2%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; гради-

ент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.9%; наблюдаемая масса: 528.33; время удерживания: 2.64 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 528.12; время удерживания: 2.01 мин. Пример 228: диастереомер, элюируемый вторым (14.9 мг), выделяли с выходом 20.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 528.16; время удерживания: 2.68 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 528.14; время удерживания: 2.12 мин.

Промежуточное соединение 177.

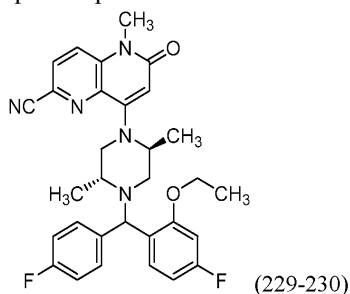
(2-Этокс-4-фторфенил)(4-фторфенил)метанол



(2-Этокс-4-фторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. Анализ ^1H ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7.36 (dd, $J=7.5$, 6.0 Гц, 2H), 7.24 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.03 (t, $J=8.3$ Гц, 2H), 6.66 (br t, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.61 (br d, $J=10.8$ Гц, 1H), 6.01 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 4.02 (q, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.83 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 1.38 (t, $J=6.8$ Гц, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 3 мкл, начальный % В: 2, конечный % В: 98, градиент 1.5 мин, скорость потока 0.8 мл/мин, длина волны 220, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 100% вода/0.05% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA, колонка - Acquity BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.8 мин, наблюдаемая масса 247.0 ($\text{M}^+ - \text{OH}$).

Примеры 229 и 230.

8-[(2S,5R)-4-[(2-этокс-4-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



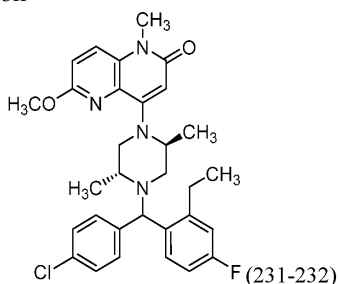
Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 229: диастереомер, элюируемый первым (12.2 мг), выделяли с выходом 19.2%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.6%; наблюдаемая масса: 544.32; время удерживания: 2.7 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.17;

время удерживания: 1.83 мин. Пример 230: диастереомер, элюируемый вторым (15.4 мг), выделяли с выходом 24.2%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.1%; наблюдаемая масса: 544.06; время удерживания: 2.69 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 544.15; время удерживания: 1.81 мин.

Примеры 231 и 232.

4-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(2-этил-4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

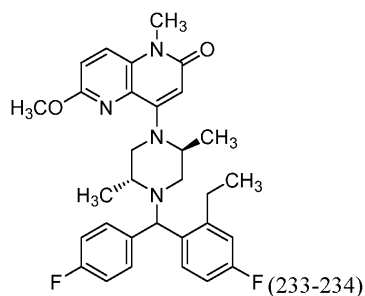


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 231: диастереомер, элюируемый первым (6.6 мг), выделяли с выходом 7.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 548.96; время удерживания: 2.84 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 549.22; время удерживания: 2.28 мин. Пример 232: диастереомер, элюируемый вторым (8.7 мг), выделяли с выходом 9.6% выход. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 548.9; время удерживания: 2.82 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 548.92; время удерживания: 2.28 мин.

Примеры 233 и 234.

4-[(2S,5R)-4-[(2-этил-4-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

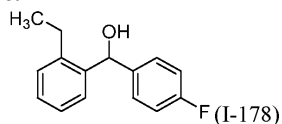


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 233: диастереомер, элюируемый первым (11.4 мг), выделяли с выходом 13%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.9%; наблюдаемая масса: 532.94; время удерживания: 2.7 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 96.4%; наблюдаемая масса: 532.93; время удерживания: 2.08 мин. Пример 234: диастереомер, элюируемый вторым (13.2 мг), выделяли с выходом 15%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.1%; наблюдаемая масса: 532.95; время удерживания: 2.7 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 94.8%; наблюдаемая масса: 532.96; время удерживания: 2.08 мин.

Промежуточное соединение 178.

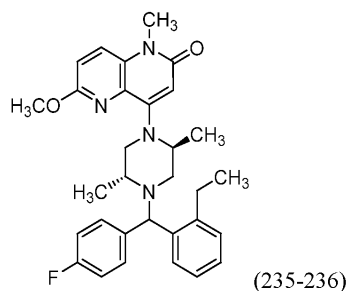
(2-Этилфенил)(4-фторфенил)метанол



(2-Этилфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил) метанола. Анализ ^1H ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.47 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H (интегрируется высоко за счет остаточного хлороформа)), 7.03 (t, J=8.6 Гц, 2H), 6.10 (br s, 1H), 2.77-2.52 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.6 Гц, 3H). Условия аналитической ЖХ-МС: объем пробы: 1 мкл, начальный % В 0, конечный % В 100, градиент 1.5 мин, скорость потока 1 мл/мин, длина волны 200, парные растворители: ацетонитрил/вода/TFA, растворитель А: 10% ацетонитрил/90% вода/0.1% TFA, растворитель В: 10% вода/90% ацетонитрил/0.1% TFA, колонка - Acquity VEN 2.1×50 мм, 1.7 мкм, температура печи: 40°C. Результаты ЖХ-МС: время удерживания 1.4 мин, наблюдаемая масса 213.1 (M^+ -ОН).

Примеры 235 и 236.

4-[(2S,5R)-4-[(2-этилфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

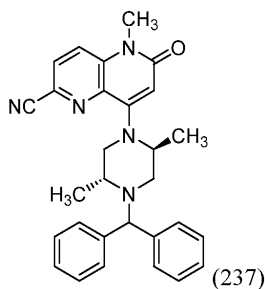


Диастереомеры получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 235: диастереомер, элюируемый первым (9.7 мг), выделяли с выходом 11.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 514.98; время удерживания: 2.76 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 94.1%; наблюдаемая масса: 514.98; время удерживания: 2 мин. Пример 236: диастереомер, элюируемый вторым (10.5 мг), выделяли с выходом 12.4%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.8%; наблюдаемая масса: 514.96; время удерживания: 2.76 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 514.97; время удерживания: 1.99 мин.

Пример 237.

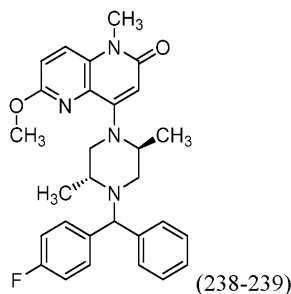
8-[(2S,5R)-4-(дифенилметил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



В 2 драм герметичном реакционном сосуде 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA (41.1 мг, 100 мкмоль), дифенилметанол (25.8 мг, 140 мкмоль) и (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 200 мкмоль) объединяли в ацетонитриле (200 мкл). Добавляли основание Хунига (75 мкл, 429 мкмоль), и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч. Анализ ЖХ-МС показал присутствие продукта. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения. Рассчитанная молекулярная масса 463.585. Условия ЖХ-МС QC-ACN-TFA-XB: наблюдаемая масса в МС масса иона 464.2, время удерживания 1.54 мин.

Примеры 238 и 239.

4-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

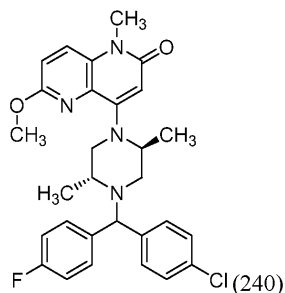


4-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (50 мг, 0.165 ммоль) и 1-(бром(фенил)метил)-4-фторбензол (70.1 мг, 0.265 ммоль) объединяли с диизопропилэтиламином (0.173 мл, 0.992 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 55°C на протяжении ночи. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 38% В, 38-78% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Рассчитанная молекулярная масса 486.591. Условия ЖХ-МС QC-ACN-TFA-XB: наблюдаемая в МС масса иона 487.2, время удерживания 1.62 мин. Диастереомеры разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примеров 183-184.

Пример 238: диастереомер, элюируемый первым (5.9 мг), выделяли с выходом 7.3%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 487.1; время удерживания: 1.59 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 487.45; время удерживания: 1.75 мин. Пример 239: диастереомер, элюируемый вторым (6 мг), выделяли с выходом 7.5%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 95.8%; наблюдаемая масса: 487.22; время удерживания: 1.6 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 487.45; время удерживания: 1.76 мин.

Пример 240.

4-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

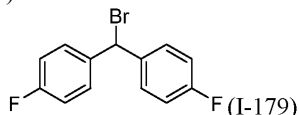


4-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-он (50 мг, 0.165 ммоль) и 1-(бром(4-хлорфенил)метил)-4-фторбензол (49.5 мг, 0.165 ммоль) объединяли с диизопропилэтиламином (0.173 мл, 0.992 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), и реакционную смесь нагревали при 55°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Сырое вещество очищали с помощью пре-

паративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Рассчитанная молекулярная масса 521.03. Условия ЖХ-МС QC-ACN-AA-XB: наблюдаемая в МС масса иона 521.1, время удерживания 2.77 мин.

Промежуточное соединение 179.

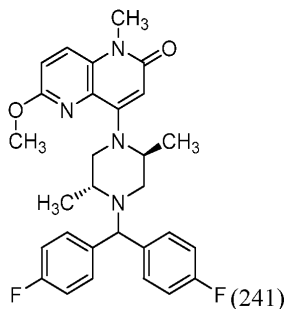
4,4'-(Бромметилен)бис(фторбензол)



4,4'-(Бромметилен)бис(фторбензол) получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения 1-(бром(4-хлорфенил)метил)-4-фторбензола.

Пример 241.

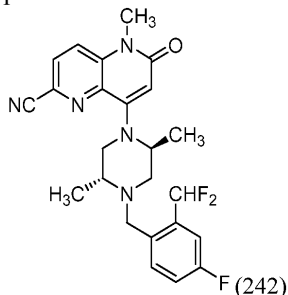
4-[(2S,5R)-4-[бис(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-метокси-1-метил-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он



Раствор 4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-метокси-1-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (128 мг, 0.424 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) соединяли с 4,4'-(бромметилен)бис(фторбензол) (100 мг, 0.353 ммоль) и диизопропилэтиламином (0.185 мл, 1.060 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 8 ч. ЖХ-МС показала, что исходный материал израсходован. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-80% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Рассчитанная молекулярная масса 504.582. Условия ЖХ-МС QC-ACN-TFA-XB: наблюдаемая в МС масса иона 505.2, время удерживания 1.51 мин.

Пример 242.

8-[(2S,5R)-4-{[2-(диформетил)-4-фторфенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

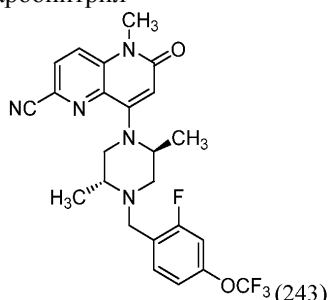


К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.081 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-(диформетил)-4-фторбензальдегид (16.86 мг, 0.097 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Цианоборогидрид натрия (15.22 мг, 0.242 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 31% В, 31-71% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высуши-

вали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 13.0 мг, и чистота, определенная методом ЖХ-МС, составила 100%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 456.08; время удерживания: 1.39 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 456.07; время удерживания: 2.22 мин. % В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 456.07; время удерживания: 2.22 мин.

Пример 243.

8-[(2S,5R)-4-{[2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

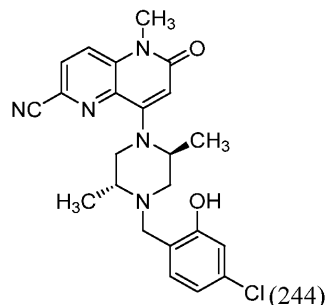


Пример 243 получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(диформетил)-4-фторфенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила.

Соединение (11 мг) выделяли с выходом 27.7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 490.12; время удерживания: 2.55 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 490.11; время удерживания: 1.55 мин.

Пример 244.

8-[(2S,5R)-4-{[4-хлор-2-гидроксифенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



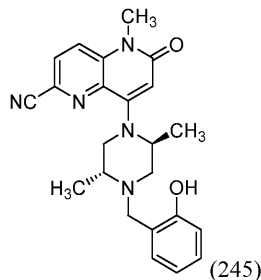
Пример 244 получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(диформетил)-4-фторфенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила.

Соединение (17 мг) выделяли с выходом 47.9%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин,

затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 438.13; время удерживания: 2.33 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 438.12; время удерживания: 1.35 мин.

Пример 245.

8-[(2S,5R)-4-[(2-гидроксифенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

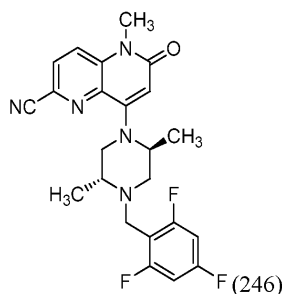


Пример 245 получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(дифторметил)-4-фторфенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила.

Соединение (15.6 мг) выделяли с выходом 47.7%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 404.16; время удерживания: 2.02 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 404.14; время удерживания: 1.23 мин.

Пример 246.

8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

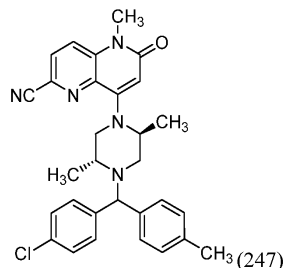


К смеси 2-(бромметил)-1,3,5-трифторбензола (0.015 мл, 0.114 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (170 мг, 14.5 мас.%, 0.06 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.063 мл, 0.360 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 32% В, 32-72% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 24.3 мг. Рассчитанная молекулярная масса 441.458. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Ре-

зультаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 442.13; время удерживания: 1.22 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 442.12; время удерживания: 2.24 мин.

Пример 247.

8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

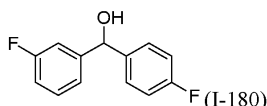


К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (68.6 мг, 60% масс, 0.1 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.200 ммоль) и (4-хлорфенил)(p-толил)метанола (28.5 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, и добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.200 ммоль), (4-хлорфенил)(p-толил)метанол (28.5 мг, 0.120 ммоль) и основание Хунига (0.058 мл, 0.300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 51% В, 51-91% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 23.6 мг.

Диастереомерный продукт разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiral AD, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 75% CO₂/25% IPA с/0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; температура колонки: 25°C. Пример 249 собирали как пик, элюируемый первым, >95% de. Рассчитанная молекулярная масса 512.05. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.2%; наблюдаемая масса: 512.1; время удерживания: 2.67 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.3%; наблюдаемая масса: 512.44; время удерживания: 1.91 мин.

Промежуточное соединение 180.

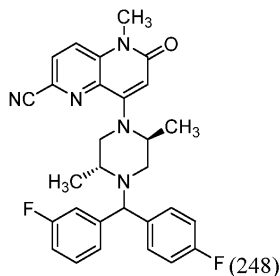
(3-фторфенил)(4-фторфенил)метанол



(3-Фторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиперидин-2-ил)метанола. Анализ ЯМР показал, что вещество имеет чистоту > 95%. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.84 (d, J=3.4 Гц, 1H).

Пример 248.

8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

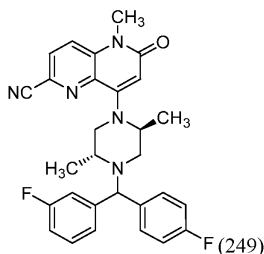


К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60% масс, 0.1 ммоль), (цианометил)триметилфосфоний иодида (48.6 мг, 0.200 ммоль) и (3-фторфенил)(4-фторфенил)метанола (26.4 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.200 ммоль), (3-фторфенил)(4-фторфенил)метанол (26.4 мг, 0.120 ммоль) и основание Хунига (0.058 мл, 0.300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 41% В, 41-81% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 20.9 мг.

Пример 248 разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiral AD, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% IPA с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; температура колонки: 25°C. Пример 250 собирали как пик, элюируемый вторым, >90% de. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.3%; наблюдаемая масса: 500.12; время удерживания: 2.40 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.1%; наблюдаемая масса: 500.37; время удерживания: 1.86 мин.

Пример 249.

8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



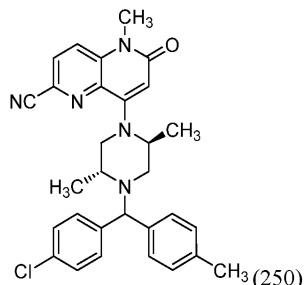
Пример 249 получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 248. Пример 249 собирали как пик, элюируемый первым, >95% de.

Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Результаты для 1 пробы: чистота: 96.3%; наблюдаемая масса: 500.12; время удерживания: 2.40 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.0%; наблюдаемая масса: 500.37; время удерживания: 1.87 мин.

Пример 250.

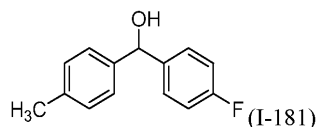
8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Пример 250 получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 247. Пример 250 собирали как пик, элюируемый вторым, >90% de. Рассчитанная молекулярная масса 512.05. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Чистота: 96.4%; наблюдаемая масса: 512.01; время удерживания: 2.67 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.4%; наблюдаемая масса: 512.22; время удерживания: 1.89 мин.

Промежуточное соединение 181.

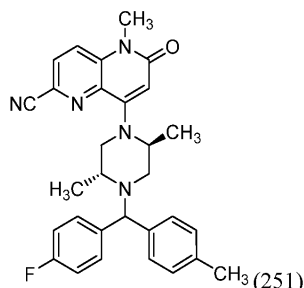
(4-фторфенил)(p-толил)метанол



(4-Фторфенил)(p-толил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.40-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.83 (d, J=1.8 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H).

Пример 251.

8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

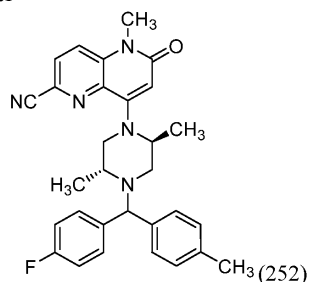


К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60% масс, 0.1 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.200 ммоль) и (4-фторфенил)(p-толил)метанола (26.0 мг, 0.120 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, с последующим дополнительным добавлением (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.200 ммоль), (4-фторфенил)(p-толил)метанола (26.0 мг, 0.120 ммоль) и основания Хунига (0.058 мл, 0.300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную

смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 20% В, 20-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереомерного продукта в виде соли TFA составил 47.1 мг. Диастереомерный продукт разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiral AD, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 80% CO₂/20% IPA с/0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; температура колонки: 25°C. Указанное в заголовке соединение собирали как пик, элюируемый вторым, >91% de. Рассчитанная молекулярная масса 495.602. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.6%; наблюдаемая масса: 496.26; время удерживания: 2.52 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.2%; наблюдаемая масса: 496.28; время удерживания: 1.73 мин.

Пример 252.

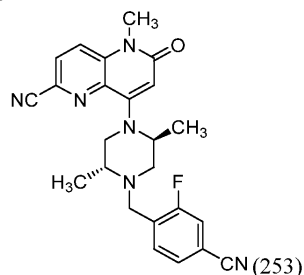
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Пример 252 получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 251. Пример 252 собирали как пик, элюируемый первым, >95% de. Рассчитанная молекулярная масса 495.602. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.4%; наблюдаемая масса: 496.14; время удерживания: 2.52 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 97.0%; наблюдаемая масса: 496.3; время удерживания: 1.71 мин.

Пример 253.

8-[(2S,5R)-4-[(4-циано-2-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

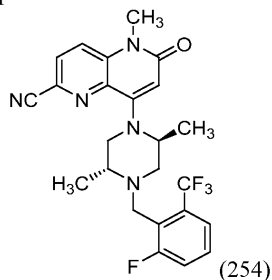


К смеси 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (16.05 мг, 0.075 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-

диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (142 мг, 14.5% масс, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 28% В, 28-68% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 18.0 мг. Рассчитанная молекулярная масса 430.487. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.4%; наблюдаемая масса: 431.13; время удерживания: 2.12 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 431.12; время удерживания: 1.14 мин.

Пример 254.

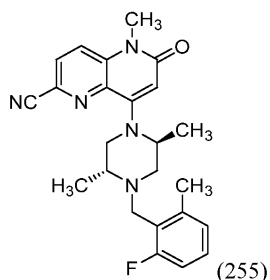
8-[(2S,5R)-4-{[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-фтор-6-(трифторметил)бензилбромида (25.7 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60% масс, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-80% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 23.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 473.476. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 474.11; время удерживания: 1.31 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 474.11; время удерживания: 2.44 мин.

Пример 255.

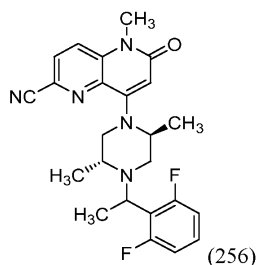
8-[(2S,5R)-4-[(2-фтор-6-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-(бромметил)-1-фтор-3-метилбензола (20.31 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60% масс, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 39% В, 39-79% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 16.0 мг. Рассчитанная молекулярная масса 419.504. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.6%; наблюдаемая масса: 420.14; время удерживания: 1.19 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 420.14; время удерживания: 2.39 мин.

Пример 256.

8-[(2S,5R)-4-[1-(2,6-дифторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

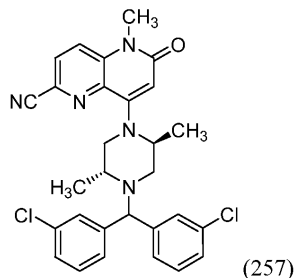


К смеси 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензола (15.12 мг, 0.065 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60% масс, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 37% В, 37-77% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 12.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 437.495. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 438.14; время удерживания: 2.36 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса:

438.14; время удерживания: 1.2 мин.

Пример 257.

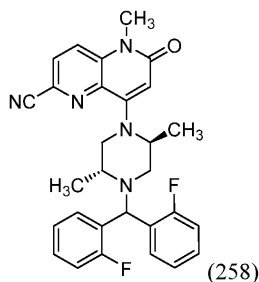
8-[(2S,5R)-4-[бис(3-хлорфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (48.0 мг, 60 мас.%, 0.07 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (68.0 мг, 0.280 ммоль) и бис(3-хлорфенил)метанола (53.2 мг, 0.210 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.122 мл, 0.700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (42.5 мг, 0.125 ммоль), бис(3-хлорфенил)метанол (53.2 мг, 0.210 ммоль) и основание Хунига (0.043 мл, 0.245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 50% В, 50-90% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 6.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 532.47. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 532.09; время удерживания: 2.25 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 532.1; время удерживания: 2.77 мин.

Пример 258.

8-[(2S,5R)-4-[бис(2-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

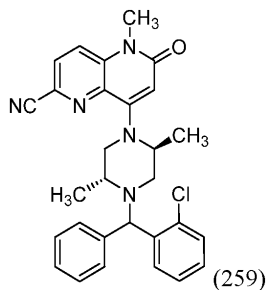


К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (48.0 мг, 60 мас.%, 0.07 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (68.0 мг, 0.280 ммоль) и бис(2-фторфенил)метанола (46.2 мг, 0.210 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.122 мл, 0.700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (42.5 мг, 0.125 ммоль), бис(2-фторфенил)метанол (46.2 мг, 0.210 ммоль) и основание Хунига (0.043 мл, 0.245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18,

200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 6.3 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.15; время удерживания: 1.95 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 2.52 мин.

Пример 259.

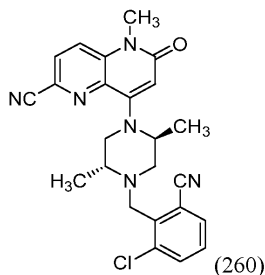
8-[(2S,5R)-4-[(2-хлорфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (48.0 мг, 60% масс, 0.07 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (68.0 мг, 0.280 ммоль) и (2-хлорфенил)(фенил)метанола (45.9 мг, 0.210 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.122 мл, 0.700 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (42.5 мг, 0.125 ммоль), (2-хлорфенил)(фенил)метанол (45.9 мг, 0.210 ммоль) и основание Хунига (0.043 мл, 0.245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 47% В, 47-87% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 7.8 мг. Рассчитанная молекулярная масса 498.03. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 498.14; время удерживания: 1.93 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 498.11; время удерживания: 2.66 мин.

Пример 260.

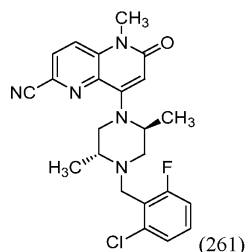
8-[(2S,5R)-4-[(2-хлор-6-цианофенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-(бромметил)-3-хлорбензонитрила (23.05 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 34% В, 34-74% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 16.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 446.94. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 447.1; время удерживания: 2.21 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 447.1; время удерживания: 1.34 мин.

Пример 261.

8-[(2S,5R)-4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

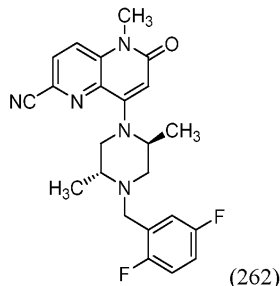


К смеси 2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензола (22.35 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное превращение в продукт. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 39% В, 39-79% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 15.8 мг. Рассчитанная молекулярная масса 439.92. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 440.1; время удерживания: 2.38 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота:

100.0%; наблюдаемая масса: 440.1; время удерживания: 1.18 мин.

Пример 262.

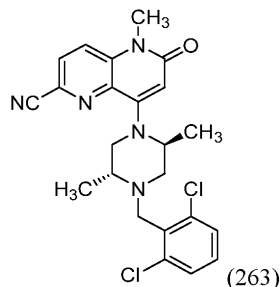
8-[(2S,5R)-4-[(2,5-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола (20.70 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 33% В, 33-73% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 22.5 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 2.24 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.11; время удерживания: 1.15 мин.

Пример 263.

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дихлорфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

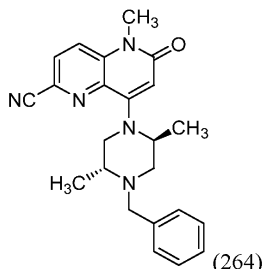


К смеси 2,6-дихлорбензилбромида (23.99 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 44% В, 44-84% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Рассчитанная молекулярная масса 456.37. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 456.04; время удерживания: 1.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка -

Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 456.03; время удерживания: 2.56 мин.

Пример 264.

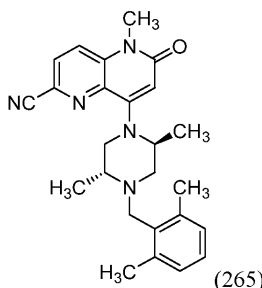
8-[(2S,5R)-4-бензил-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (бромметил)бензола (17.10 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 28% В, 28-68% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 16.5 мг. Рассчитанная молекулярная масса 387.487. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 388.1; время удерживания: 2.16 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 388.1; время удерживания: 1.14 мин.

Пример 265.

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-диметилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

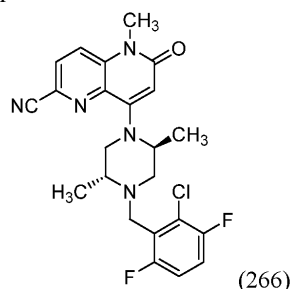


К смеси 2-(бромметил)-1,3-диметилбензола (19.91 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 43% В, 43-83% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 18.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 415.541. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 416.16; время удерживания: 1.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 416.15; время удерживания: 2.53 мин.

Пример 266.

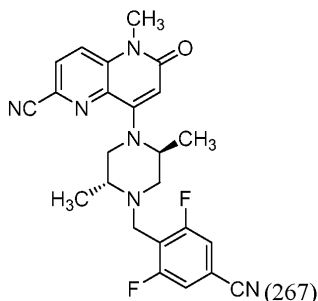
8-[(2S,5R)-4-[(2-хлор-3,6-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-хлор-3,6-дифторбензилбромида (24.15 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 38% В, 38-78% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 22.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 457.91. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 458.06; время удерживания: 2.38 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 458.06; время удерживания: 1.23 мин.

Пример 267.

8-[(2S,5R)-4-[(4-циано-2,6-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



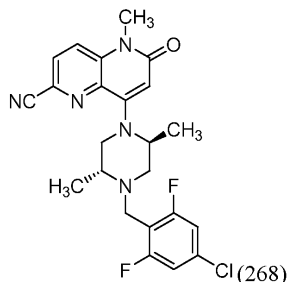
К смеси 4-(бромметил)-3,5-дифторбензонитрила (23.20 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 25% В, 25-65% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фрак-

ции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 16.8 мг. Рассчитанная молекулярная масса 448.478. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 449.14; время удерживания: 1.12 мин.

Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 449.12; время удерживания: 2.08 мин.

Пример 268.

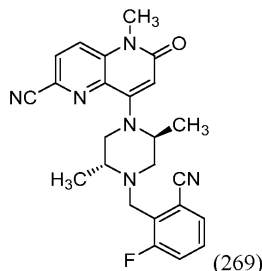
8-[(2S,5R)-4-[(4-хлор-2,6-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 4-хлор-2,6-дифторбензилбромида (24.15 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-80% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 18.5 мг. Рассчитанная молекулярная масса 457.91. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 458.05; время удерживания: 2.43 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 458.07; время удерживания: 1.25 мин.

Пример 269.

8-[(2S,5R)-4-[(2-циано-6-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

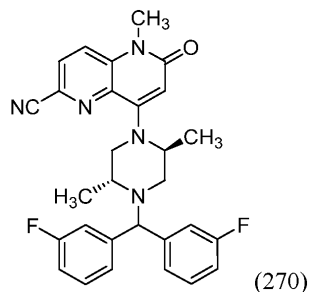


К смеси 2-(бромметил)-3-фторбензонитрила (21.40 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: ко-

лонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 24% В, 24-64% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 19.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 430.487. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 431.12; время удерживания: 1.14 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 431.1; время удерживания: 2.07 мин.

Пример 270.

8-[(2S,5R)-4-[бис(3-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

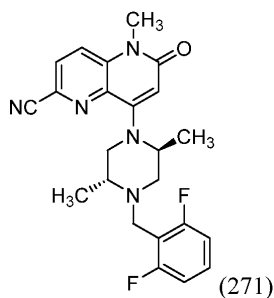


К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль), бис(3-фторфенил)метанола (66.1 мг, 0.300 ммоль) и (цианометил)триметилфосфония иодида (146.0 мг, 0.6 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.175 мл, 1.000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 43% В, 43-83% В за 22 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 11.6 мг.

Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 92.0%; наблюдаемая масса: 500.18; время удерживания: 1.93 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.9%; наблюдаемая масса: 500.15; время удерживания: 2.6 мин.

Пример 271.

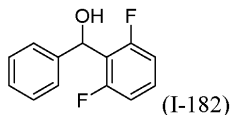
8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола (20.70 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 34% В, 34-74% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 17.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.11; время удерживания: 2.26 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.12; время удерживания: 1.11 мин.

Промежуточное соединение 182.

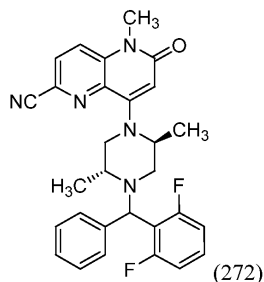
(2,6-дифторфенил)(фенил)метанол



(2,6-Дифторфенил)(фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпирдин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H, перекрывание с остаточным хлороформом), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.27 (d, J=9.0 Гц, 1H).

Пример 272.

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дифторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

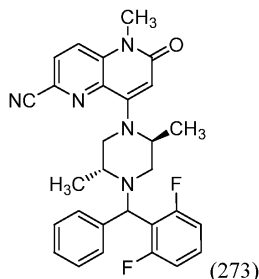


К смеси (2,6-дифторфенил)(фенил)метанола (66.1 мг, 0.300 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (97.0 мг, 0.4 ммоль) и 8-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.175 мл, 1.000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (97.0 мг, 0.4 ммоль), (2,6-дифторфенил)(фенил)метанол (66.1 мг, 0.300 ммоль) и основание Хунига (0.14 мл, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очи-

щали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 28% В, 28-68% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Два диастереомера разделяли при указанных выше условиях. Фракции, содержащие пик, элюируемый вторым, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта в виде соли ТФА составил 6.0 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 2 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 2.64 мин.

Пример 273.

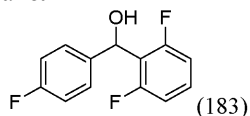
8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дифторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, ТФА



Пример 273 получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 272. Пример 273 собирали как пик, элюируемый первым. Выход продукта в виде соли ТФА составил 7.7 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.9%; наблюдаемая масса: 500.14; время удерживания: 2.63 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 500.15; время удерживания: 1.72 мин.

Промежуточное соединение 183.

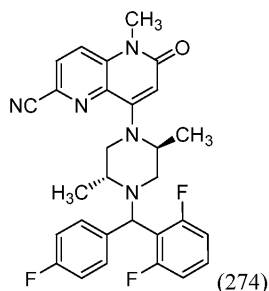
(2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метанол



(2,6-Дифторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиперидин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.39 (dd, J=8.5, 5.4 Гц, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.24 (d, J=8.9 Гц, 1H).

Пример 274.

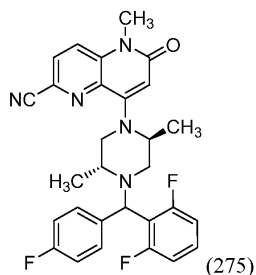
8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метанола (71.5 мг, 0.300 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (97.0 мг, 0.4 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.175 мл, 1.000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (97.0 мг, 0.4 ммоль), (2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метанол (71.5 мг, 0.300 ммоль) и основание Хунига (0.14 мл, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакцию смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 34% В, 34-74% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Два диастереомера разделяли при указанных выше условиях. Фракции, содержащие пик, элюируемый вторым, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта в виде соли TFA составил 9.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 517.556. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.1%; наблюдаемая масса: 518.17; время удерживания: 2.15 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.0%; наблюдаемая масса: 518.16; время удерживания: 2.65 мин.

Пример 275.

8-[(2S,5R)-4-[(2,6-дифторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

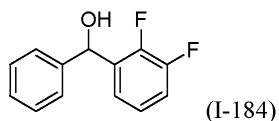


Пример 275 получали и разделяли в соответствии с общим способом, применяемым для получения примера 274. Пример 275 собирали как пик, элюируемый первым. Выход продукта в виде соли TFA составил 10.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 517.556. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.4%; наблюдаемая масса: 518.16; время удерживания: 1.85 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты

для 2 пробы: чистота: 97.3%; наблюдаемая масса: 518.16; время удерживания: 2.64 мин.

Промежуточное соединение 184.

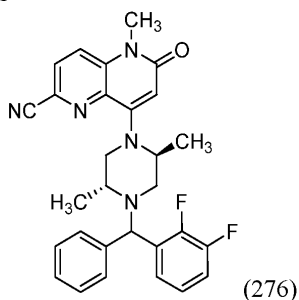
(2,3-дифторфенил)(фенил)метанол



(2,3-Дифторфенил)(фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.19 (d, $J=3.8$ Гц, 1H).

Пример 276.

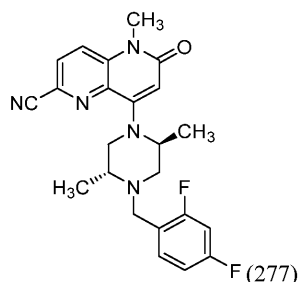
8-[(2S,5R)-4-[(2,3-дифторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (2,3-дифторфенил)(фенил)метанола (66.1 мг, 0.300 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (97.0 мг, 0.4 ммоль) и 8-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.175 мл, 1.000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (97.0 мг, 0.4 ммоль), (2,3-дифторфенил)(фенил)метанол (66.1 мг, 0.300 ммоль) и основание Хунига (0.14 мл, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 28% В, 28-68% В за 24 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 14.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 96.7%; наблюдаемая масса: 500.17; время удерживания: 2.65 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 93.7%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 1.97 мин.

Пример 277.

8-[(2S,5R)-4-[(2,4-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

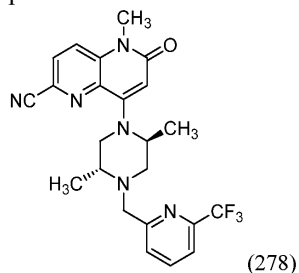


К смеси 1-(бромметил)-2,4-дифторбензола (20.70 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-

ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 36% В, 36-76% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 20.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 2.19 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.11; время удерживания: 1.19 мин.

Пример 278.

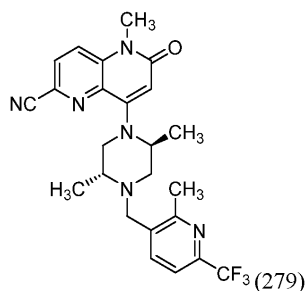
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил] метил} пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-(хлорметил)-6-(трифторметил)пиридина (19.56 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 31% В, 31-71% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 20.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 456.473. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 457.11; время удерживания: 1.24 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 457.12; время удерживания: 2.2 мин.

Пример 279.

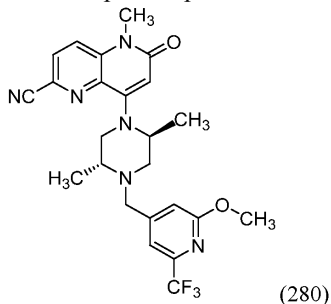
8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{[2-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 3-(хлорметил)-2-метил-6-(трифторметил)пиридина (20.96 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 36% В, 36-76% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 20.5 мг. Рассчитанная молекулярная масса 470.5. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.4%; наблюдаемая масса: 471.13; время удерживания: 1.27 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 471.14; время удерживания: 2.32 мин.

Пример 280.

8-[(2S,5R)-4-{[2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

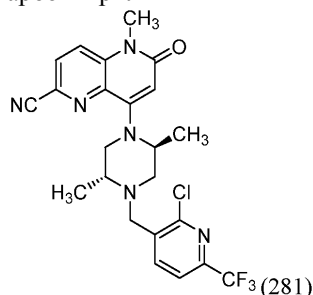


К смеси 4-(бромметил)-2-метокси-6-(трифторметил)пиридина (27.0 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 21.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 486.499. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 487.11; время удерживания: 2.5 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3

мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 487.13; время удерживания: 1.41 мин.

Пример 281.

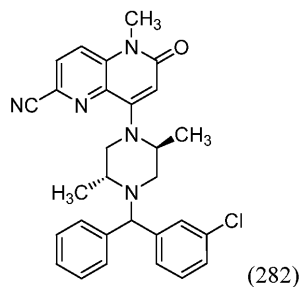
8-[(2S,5R)-4-{[2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 2-хлор-3-(хлорметил)-6-(трифторметил)пиридина (23.00 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 39% В, 39-79% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 20.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 490.92. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.5%; наблюдаемая масса: 491.07; время удерживания: 1.4 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 491.08; время удерживания: 2.43 мин.

Пример 282.

8-[(2S,5R)-4-[(3-хлорфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

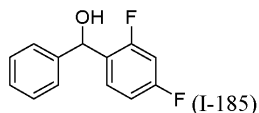


К смеси (3-хлорфенил)(фенил)метанола (42.6 мг, 0.195 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (63.2 мг, 0.26 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (44.6 мг, 60 мас.%, 0.065 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.114 мл, 0.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 50% В, 50-90% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереомерного продукта составил 7.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 498.03. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацето-

нитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 99.4%; наблюдаемая масса: 498.12; время удерживания: 2.74 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.1%; наблюдаемая масса: 498.13; время удерживания: 1.83 мин.

Промежуточное соединение 185.

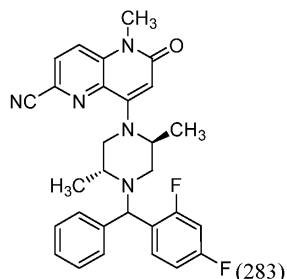
(2,4-дифторфенил)(фенил)метанол



(2,4-Дифторфенил)(фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.50 (td, J=8.4, 6.6 Гц, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.13 (d, J=3.8 Гц, 1H).

Пример 283.

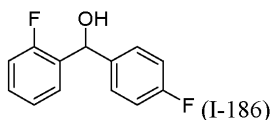
8-[(2S,5R)-4-[(2,4-дифторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (2,4-дифторфенил)(фенил)метанола (66.1 мг, 0.300 ммоль), (цианометил)триметилфосфоний иодида (97.0 мг, 0.4 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.175 мл, 1.000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (97.0 мг, 0.4 ммоль), (2,4-дифторфенил)(фенил)метанол (66.1 мг, 0.300 ммоль) и основание Хунига (0.14 мл, 0.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 48% В, 48-88% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереомерного продукта составил 20.3 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.2%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 1.88 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.6%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 2.67 мин.

Промежуточное соединение 186.

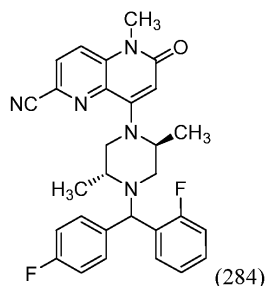
(2-фторфенил)(4-фторфенил)метанол



(2-Фторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.51 (td, $J=7.6$, 1.7 Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=8.6$, 5.4 Гц, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.18 (td, $J=7.6$, 1.1 Гц, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.15 (d, $J=3.8$ Гц, 1H), 2.35 (d, $J=4.0$ Гц, 1H).

Пример 284.

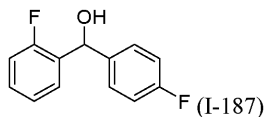
8-[(2S,5R)-4-[(2-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола (49.5 мг, 0.225 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (72.9 мг, 0.300 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (51.4 мг, 60 мас.%, 0.075 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.131 мл, 0.750 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (72.9 мг, 0.300 ммоль), (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанол (49.5 мг, 0.225 ммоль) и основание Хунига (0.105 мл, 0.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 44% В, 44-84% В за 22 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 12.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 98.6%; наблюдаемая масса: 500.16; время удерживания: 1.83 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 99.0%; наблюдаемая масса: 500.15; время удерживания: 2.64 мин.

Промежуточное соединение 187.

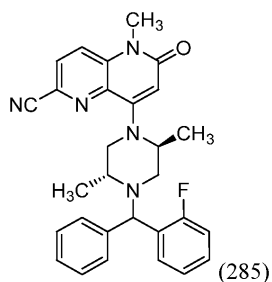
(2-фторфенил)(фенил)метанол



(2-Фторфенил)(фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.53 (td, $J=7.6$, 1.8 Гц, 1H), 7.43 (d, $J=7.6$, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.18 (td, $J=7.6$, 1.1 Гц, 1H), 7.04 (ddd, $J=10.5$, 8.3, 1.1 Гц, 1H), 6.18 (d, $J=4.1$ Гц, 1H), 2.29 (dd, $J=4.2$, 0.8 Гц, 1H).

Пример 285.

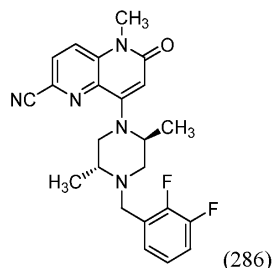
8-[(2S,5R)-4-[(2-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (2-фторфенил)(фенил)метанола (39.4 мг, 0.195 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (63.2 мг, 0.26 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (44.6 мг, 60 мас.%, 0.065 ммоль) в пропаннитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.114 мл, 0.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 5 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (63.2 мг, 0.26 ммоль), (2-фторфенил)(фенил)метанол (39.4 мг, 0.195 ммоль) и основание Хунига (0.091 мл, 0.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 41% В, 41-81% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 14.7 мг. Рассчитанная молекулярная масса 481.575. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.18; время удерживания: 2.63 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.0%; наблюдаемая масса: 482.18; время удерживания: 1.73 мин.

Пример 286.

8-[(2S,5R)-4-[(2,3-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

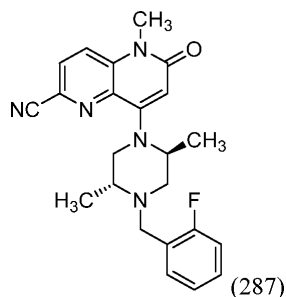


К смеси 1-(бромметил)-2,3-дифторбензола (20.70 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 36% В, 36-76% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 18.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 2.33 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 1.16 мин.

Пример 287.

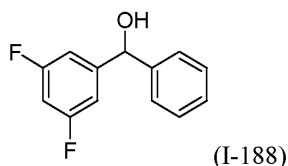
8-[(2S,5R)-4-[(2-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 1-(бромметил)-2-фторбензола (18.90 мг, 0.100 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (34.0 мг, 60 мас.%, 0.05 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.052 мл, 0.300 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 29% В, 29-69% В за 25 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 20.2 мг. Рассчитанная молекулярная масса 405.477. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.14; время удерживания: 1.12 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.14; время удерживания: 2.3 мин.

Промежуточное соединение 188.

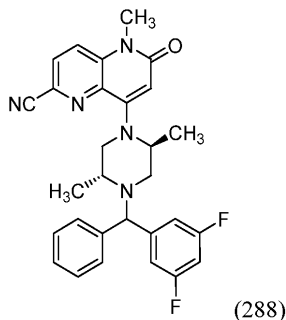
(3,5-дифторфенил)(фенил)метанол



(3,5-Дифторфенил)(фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпирдин-2-ил) метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.71 (tt, J=8.9, 2.3 Гц, 1H), 5.80 (s, 1H).

Пример 288.

8-[(2S,5R)-4-[(3,5-дифторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

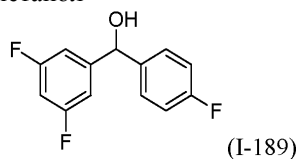


К смеси (3,5-дифторфенил)(фенил)метанола (26.4 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-

оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (194 мг, 0.8 ммоль), (3,5-дифторфенил)(фенил)метанол (79.2 мг, 0.360 ммоль) и основание Хунига (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 45% В, 45-95% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 11.9 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.15, 500.15; время удерживания: 1.94, 1.99 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.18; время удерживания: 2.61 мин.

Промежуточное соединение 189.

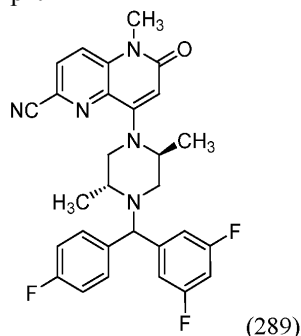
(3,5-дифторфенил)(4-фторфенил)метанол



(3,5-Дифторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.8 Гц, 2H), 6.72 (tt, J=8.8, 2.3 Гц, 1H), 5.74 (s, 1H).

Пример 289.

8-[(2S,5R)-4-[(3,5-дифторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

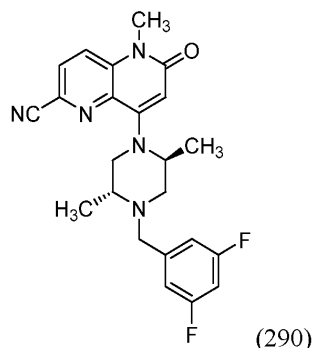


К смеси (3,5-дифторфенил)(4-фторфенил)метанола (28.6 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (194 мг, 0.8 ммоль), (3,5-дифторфенил)(4-фторфенил)метанол (85.8 мг, 0.360 ммоль) и основание Хунига (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 11.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 517.556. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 518.15; время удерживания: 2.61 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 518.12, 518.12; время удерживания: 2.08, 2.11 мин.

Пример 290.

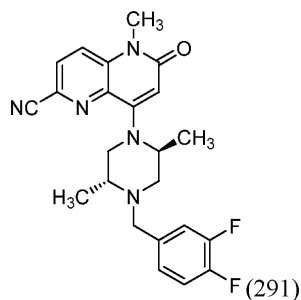
8-[(2S,5R)-4-[(3,5-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола (34.9 мг, 0.160 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (55 мг, 60 мас.%, 0.08 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.084 мл, 0.480 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 36% В, 36-76% В за 23 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 28.0 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 2.35 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 1.16 мин.

Пример 291.

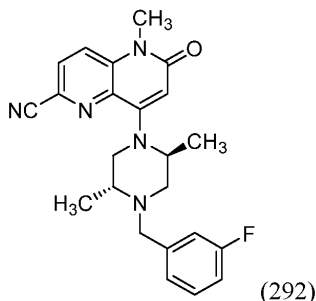
8-[(2S,5R)-4-[(3,4-дифторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 4-(бромметил)-1,2-дифторбензола (34.9 мг, 0.160 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (55 мг, 60 мас.%, 0.08 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.084 мл, 0.480 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-75% В за 23 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 27.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 423.468. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 2.32 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 424.1; время удерживания: 1.18 мин.

Пример 292.

8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

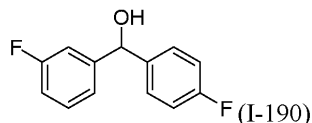


К смеси 1-(бромметил)-3-фторбензола (38.6 мг, 0.200 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.600 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 32% В, 32-72% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 37.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 405.477. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.2; время удерживания: 2.27 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Ре-

зультаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.2; время удерживания: 1.14 мин.

Промежуточное соединение 190.

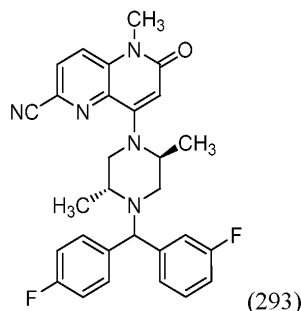
(3-Фторфенил)(4-фторфенил)метанол



(3-Фторфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил) метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.38-7.29 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.84 (d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.26 (d, $J=3.5$ Гц, 1H).

Пример 293.

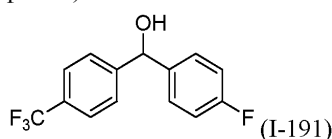
8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (3-фторфенил)(4-фторфенил)метанола (26.4 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (194 мг, 0.8 ммоль), (3-фторфенил)(4-фторфенил)метанол (79.2 мг, 0.360 ммоль) и основание Хунига (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакцию смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 41% В, 41-81% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 20.9 мг. Рассчитанная молекулярная масса 499.566. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.2; время удерживания: 2.57 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 95.2%; наблюдаемая масса: 500.2; время удерживания: 1.81 мин.

Промежуточное соединение 191.

(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метанол

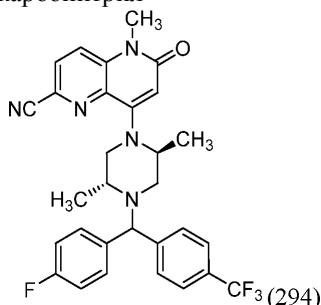


(4-Фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.61 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.50 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 7.38-7.29 (m,

2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.88 (s, 1H).

Пример 294.

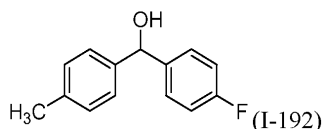
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метанола (32.4 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (194 мг, 0.8 ммоль), (4-фторфенил)(4-(трифторметил)фенил)метанол (97.2 мг, 0.360 ммоль) и основание Хунига (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 46% В, 46-86% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 16.8 мг. Рассчитанная молекулярная масса 549.574. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 550.2; время удерживания: 2.71 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 550.2; время удерживания: 2.10 мин.

Промежуточное соединение 192.

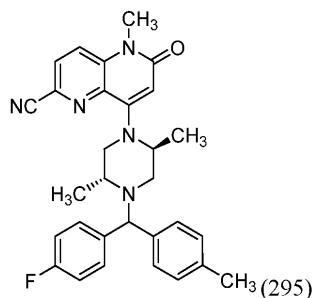
(4-фторфенил)(p-толил)метанол



(4-Фторфенил)(p-толил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпирдин-2-ил)метанола. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.83 (d, J=1.8 Гц, 1H), 2.16 (d, J=3.2 Гц, 1H).

Пример 295.

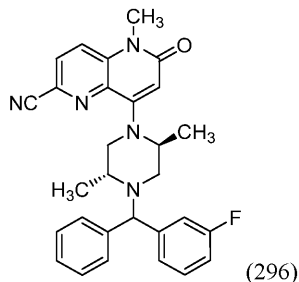
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (4-фторфенил)(p-толил)метанола (26.0 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.2 ммоль), (4-фторфенил)(p-толил)метанол (13.0 мг, 0.060 ммоль) и основание Хунига (0.052 мл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 20% В, 20-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереомерного продукта в виде соли TFA составил 47.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 495.602. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 94.3%; наблюдаемая масса: 496.2; время удерживания: 2.55 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 95.6%; наблюдаемая масса: 496.2; время удерживания: 1.75 мин.

Пример 296.

8-[(2S,5R)-4-[(3-фторфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

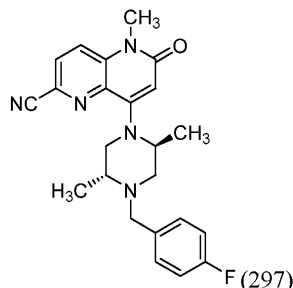


К смеси (3-фторфенил)(фенил)метанола (24.27 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.2 ммоль), (3-фторфенил)(фенил)метанол (12.1 мг, 0.060 ммоль) и основание Хунига (0.052 мл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 42% В, 42-82% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 15.9 мг. Рассчитанная молекулярная масса 481.575. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм,

частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.2; время удерживания: 2.57 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 482.2; время удерживания: 1.68 мин.

Пример 297.

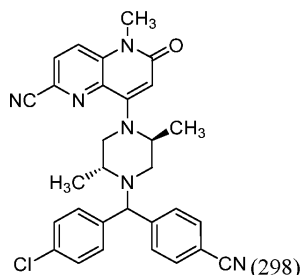
8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 1-(бромметил)-4-фторбензола (30.2 мг, 0.160 ммоль) и 5-метил-6-оксо-8-(пиперазин-1-ил)-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (55 мг, 60 мас.%, 0.08 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.084 мл, 0.480 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 35% В, 35-75% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 28.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 405.477. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.1; время удерживания: 2.25 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 406.2; время удерживания: 1.13 мин.

Пример 298.

8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(4-цианофенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

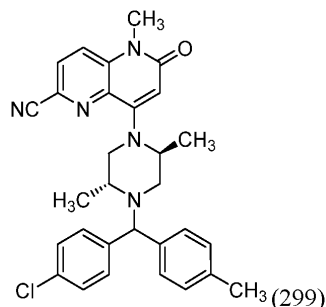


К смеси 4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)бензонитрила (27.3 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (97.2 мг, 0.4 ммоль), 4-((4-хлорфенил)(гидрокси)метил)бензонитрил (54.6 мг, 0.240 ммоль) и основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% эти-

лацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 40% В, 40-80% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 11.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 506.585. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 507.2; время удерживания: 2.40 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 507.2; время удерживания: 1.86 мин.

Пример 299.

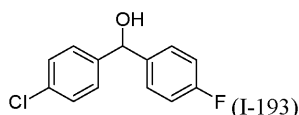
8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (4-хлорфенил)(p-толил)метанола (28.5 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.2 ммоль), (4-хлорфенил)(p-толил)метанол (28.5 мг, 0.120 ммоль) и основание Хунига (0.052 мл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Неочищенную реакционную смесь сразу вводили в 12 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 51% В, 51-91% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 23.6 мг. Рассчитанная молекулярная масса 512.05. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 512.2; время удерживания: 2.83 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 512.2; время удерживания: 1.86 мин.

Промежуточное соединение 193.

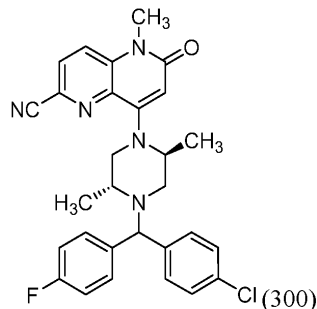
(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метанол



(4-Хлорфенил)(4-фторфенил)метанол получали в соответствии с общим способом, применяемым для получения промежуточного соединения 153, (4-хлорфенил)(3-фторпиридин-2-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.40-7.29 (m, 6H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.23 (br d, $J=2.5$ Гц, 1H).

Пример 300.

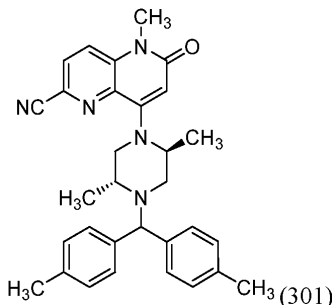
8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси (4-хлорфенил)(4-фторфенил)метанола (28.4 мг, 0.120 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (48.6 мг, 0.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (68.6 мг, 60 мас.%, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.105 мл, 0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Далее добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (48.6 мг, 0.2 ммоль), (4-хлорфенил)(4-фторфенил)метанол (28.4 мг, 0.120 ммоль) и основание Хунига (0.052 мл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 12 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 45% В, 45-85% В за 27 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход диастереоизомерного продукта составил 14.1 мг. Рассчитанная молекулярная масса 516.02. Два ввода пробы для аналитической ЖХ-МС использовали для определения конечной чистоты. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 516.2; время удерживания: 2.72 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 за 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 516.2; время удерживания: 1.90 мин.

Пример 301.

8-[(2S,5R)-4-[бис(4-метилфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

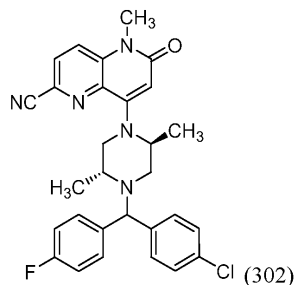


К смеси (цианометил)триметилфосфония иодида (46.2 мг, 0.19 ммоль), ди-*p*-толилметанола (23.46 мг, 0.108 ммоль), и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (72.4 мг, 54 мас.%, 0.095 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (0.10 мл, 0.57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Сырое вещество

очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 55% В, 55-95% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Выход продукта составил 23.4 мг. Рассчитанная молекулярная масса 491.639. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 492.21; время удерживания: 2.77 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 492.2; время удерживания: 1.71 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.5 Гц, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.52-4.63 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 4H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.86 (br d, J=8.5 Гц, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.5 Гц, 3H), 1.07 (d, J=6.5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (100.66 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 162.4, 160.9, 159.9, 153.5, 148.0, 138.7, 138.6, 135.0, 132.6, 129.3 (d, J=8.0 Гц), 128.8 (d, J=10.0 Гц), 124.0, 122.8, 118.6, 117.5, 115.6, 115.4, 109.8, 104.8, 69.0, 51.8, 49.4, 48.9, 47.2, 28.6, 13.4, 7.4.

Пример 302.

8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К смеси 1-(бром(4-хлорфенил)метил)-4-фторбензола (359 мг, 1.2 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (288 мг, 0.7 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли основание Хунига (0.734 мл, 4.20 ммоль). Реакцию перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь разделяли между DCM/NaHCO₃ (водн.). Остаток из концентрированного органического слоя загружали на 40 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии и элюировали 20-100% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие смесь диастереомерного продукта, объединяли и высушивали под вакуумом. Полученное в результате вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 53% В, 53-93% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие диастереомерный продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

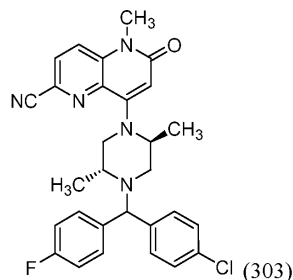
Высушенный продукт разделяли на два диастереомера с помощью SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiral AD, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 70% CO₂/30% IPA с 0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; температура колонки: 25°C; длина волны детектора: 220 нм. Указанное в заголовке соединение собирали как пик, элюируемый первым, >95% de.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 516.18; время удерживания: 2.59 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая

масса: 516.22; время удерживания: 2.07 мин.

Пример 303.

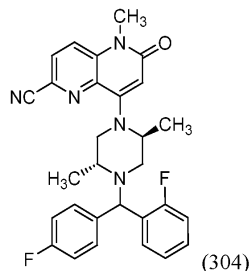
8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Пример 303 получали и очищали в соответствии с общим способом, описанным для примера 302. Пример 303 собирали как пик, элюируемый вторым, >95% de. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 97.5%; наблюдаемая масса: 516.22; время удерживания: 2.6 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 98.0%; наблюдаемая масса: 515.91; время удерживания: 2.07 мин.

Пример 304.

8-((2S,5R)-4-((2-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



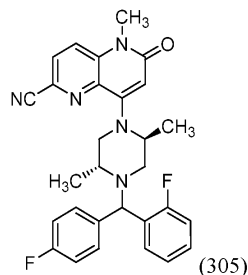
К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (97 мг, 0.3 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (182 мг, 0.750 ммоль) и (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола (92 мг, 0.420 ммоль) в ацетонитриле (909 мкл) добавляли основание Хунига (236 мкл, 1.350 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на микроволновом синтезаторе при 110°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (182 мг, 0.750 ммоль), (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанол (92 мг, 0.420 ммоль) и основание Хунига (0.184 мл, 1.050 ммоль). Реакцию перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь разделяли между DCM/NaHCO₃ (водн.). Остаток из концентрированного органического слоя загружали на 24 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Выход диастереоизомерного продукта составил 110 мг. Диастереомерный продукт разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiralpak IC, 21×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 35% IPA/65% CO₂; скорость потока: 45 мл/мин, 150 бар; температура колонки: 40°C; длина волны детектора: 225 нм. Указанное в заголовке соединение собирали как пик, элюируемый первым, >99.5% de. Выход гомохирального продукта составил 46 мг.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.19; время удерживания: 2.43 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1

мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 95.2%; наблюдаемая масса: 500.14; время удерживания: 1.88 мин.

Пример 305.

8-((2S,5R)-4-((2-фторфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

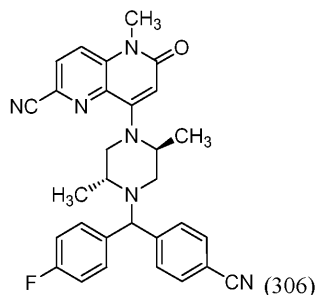


Пример 305 получали и очищали в соответствии с общим способом, описанным для получения примера 304. Пример 305 собирали как пик, элюируемый вторым, 97.4% de. Выход гомохирального продукта составил 39 мг.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 500.2; время удерживания: 2.41 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 95.2%; наблюдаемая масса: 500.17; время удерживания: 1.92 мин.

Пример 306.

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



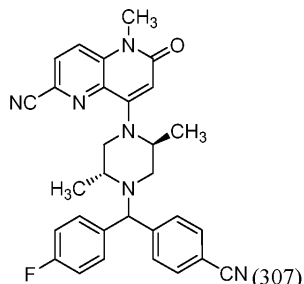
К раствору 4-((4-фторфенил)(гидроксиметил)бензонитрила (4.91 г, 21.18 ммоль) в DCM (52.4 мл) и DMF (0.524 мл) при -20°C добавляли тионилбромид (2.171 мл, 27.5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь дважды экстрагировали pH 7.4 фосфатным буфером/EtOAc и затем экстрагировали рассолом/EtOAc; органический слой высушивали над MgSO₄, затем концентрировали под вакуумом с получением 4-(бром(4-фторфенил)метил)бензонитрила (6.3 г, 21.28 ммоль). К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (6.27 г, 21.1 ммоль) и 4-(бром(4-фторфенил)метил)бензонитрила (6.25 г, 21.10 ммоль) в ацетонитриле (140 мл) добавляли основание Хунига (18.43 мл, 106 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь разделяли между DCM и NaHCO₃ (водн.). Остаток из концентрированного органического слоя загружали на 220 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Выход диастереоизомерного продукта составил 7.8 г. Диастереомерный продукт разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Cellulose-4 (5×25 см, 5 мкм, #548090); подвижная фаза: CO₂/MeOH:MeCN (1:1) с 0.1% NH₄OH (60/40); скорость потока: 340 мл/мин, 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны детектора: 220 нм. Указанное в заголовке соединение собирали как пик, элюируемый вторым, >99.5% de. Выход гомохирального продукта составил 3.4 г.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Aquity BEH C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода/0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В до 98% В в течение 1.5 мин, затем 1.50 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: МС и

УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 507.30; время удерживания: 1.75 мин.

Пример 307.

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

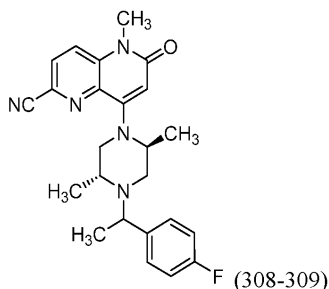


Пример 307 получали и очищали в соответствии с общим способом, описанным для получения примера 306. Пример 307 собирали как пик, элюируемый первым, >99.5% de. Выход гомохирального продукта составил 3.3 г.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters Aquity BEH C18 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода/0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил/0.05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В до 98% В в течение 1.5 мин, затем 1.50 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 507.30; время удерживания: 1.76 мин.

Примеры 308 и 309.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

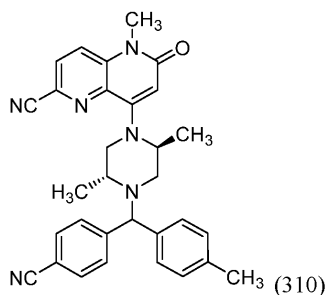


К смеси 1-(1-бромэтил)-4-фторбензола (579 мг, 2.85 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (485 мг, 1.5 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли основание Хунига (1.048 мл, 6.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Неочищенную реакционную смесь разделяли между DCM/NaHCO₃ (водн.). Остаток из концентрированного органического слоя загружали на 40 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Выход диастереоизомерного продукта составил 480 мг. Диастереомерный продукт разделяли на два диастереомера путем SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiralpak IF, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 20% MeOH/80% CO₂/0.1% NH₄OH; скорость потока: 85 мл/мин, 150 бар; температура колонки: 40°C; длина волны детектора: 226 нм. Выход диастереомера, элюируемого первым (100% de), составил 142 мг. Выход диастереомера, элюируемого вторым (97% de), составил 161 мг.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 420.2; время удерживания: 2.06 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 420.2; время удерживания: 1.18 мин.

Пример 310.

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(p-толил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, соль TFA



К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (285 мг, 0.958 ммоль), (цианометил)триметилфосфония иодида (466 мг, 1.916 ммоль) и 4-(гидрокси(р-толил)метил)бензонитрила (262 мг, 1.150 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли основание Хунига (0.837 мл, 4.79 ммоль).

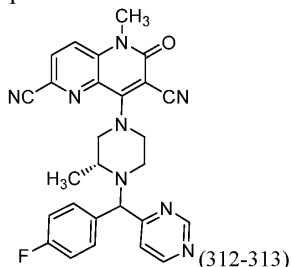
Реакционную смесь перемешивали с помощью микроволнового синтезатора при 110°C в течение 2 ч. К полученной выше реакционной смеси добавляли дополнительные (цианометил)триметилфосфоний иодид (466 мг, 1.916 ммоль), 4-(гидрокси(р-толил)метил)бензонитрил (262 мг, 1.150 ммоль) и основание Хунига (0.502 мл, 2.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 ч. Неочищенную реакционную смесь разделяли между водным DCM/NaHCO₃ (водн.). Остаток из концентрированного органического слоя загружали на 40 г колонку Si-RediSep Rf для флэш-хроматографии с 20-100% этилацетата в гексанах. Продукт, содержащий фракции, объединяли и высушивали под вакуумом. Выход диастереоизомерного продукта составил 180 мг.

Диастереомерный продукт разделяли с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 19% В, 19-59% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Диастереомеры собирали отдельно. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения. Выход диастереомера, элюируемого первым (Пример 310), составил 73 мг. Выход диастереомера, элюируемого вторым, составил 86 мг. Выходы были рассчитаны на основе продукта в виде соли TFA.

Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для 1 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 1 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 503.21; время удерживания: 1.82 мин. Условия для 2 пробы: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм). Результаты для 2 пробы: чистота: 100.0%; наблюдаемая масса: 503.18; время удерживания: 2.49 мин.

Примеры 312 и 313.

8-((3R)-4-((4-фторфенил)пиримидин-4-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



При -20°C к раствору (4-фторфенил)пиримидин-4-ил)метанола (250 мг, 1.224 ммоль) в DCM (3 мл) и DMF (0.030 мл) добавляли тионилбромид (0.125 мл, 1.592 ммоль) по каплям. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем фильтровали с получением 4-(бром(4-фторфенил)метил)пиримидина (232 мг, 0.869 ммоль, 70.9% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: время удерживания 1.97 мин, 267.0 (МН⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (dd, J=6.4, 1.0 Гц, 1H), 8.24 (dd, J=6.4, 1.0 Гц, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

К раствору (R)-5-метил-8-(3-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-

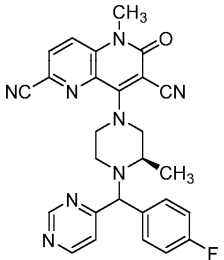
дикарбонитрила (40 мг, 0.130 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0.113 мл, 0.649 ммоль) и 4-(бром(4-фторфенил)метил)пиримидин (52.0 мг, 0.195 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C на протяжении ночи. ЖХ-МС показала образование пролуков. Неочищенное вещество затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 27% В, 27-57% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукты, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Два диастереомера были получены как 8-((3R)-4-((4-фторфенил)метил)пиримидин-4-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил.

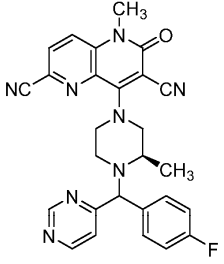
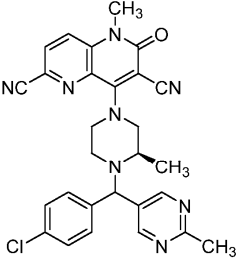
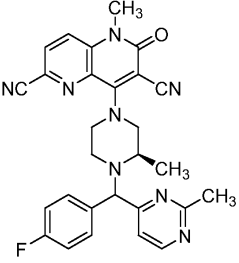
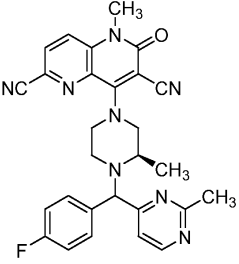
QC Метод 1: Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС: колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

QC Метод 2: Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. колонка - Waters XBridge C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 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 до 100% В в течение 3 мин, затем 0.50 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм).

Соединения в табл. 1 получали из (R)-5-метил-8-(3-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, применяя аналогичные реакционные условия.

Таблица 1

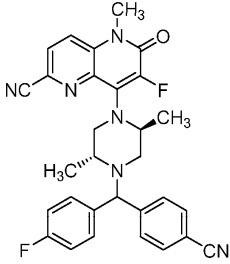
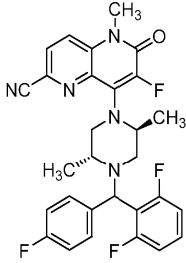
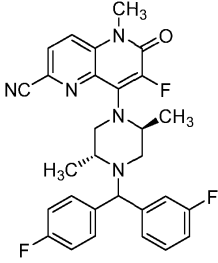
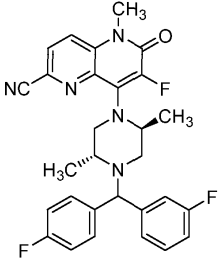
При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса иона	Стере химия	RT (мин)
312		1.0	495.3	H	1.66

313		1.0	495.1	H	1.72
314		1.0	524.9	H	1.97
315		1.0	509.2	H	1.72
316		1.0	509.1	H	1.68

317		1.0	495.1	H	1.77
318		2.0	495.0	H	1.62
319		2.0	511.2	H	1.34
320		1.0	511.3	H	1.38
321		1.0	551.4	D	2.38

Таблица 2

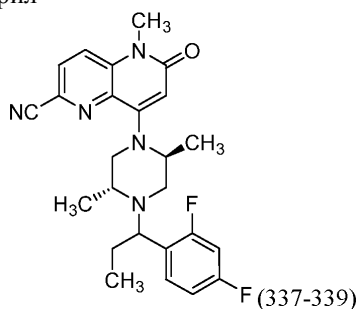
При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса иона	Стерео химия	RT
322		1	521.2	D	2.66
323		1.0	600.2	H	2.80
324		1	600.1	H	2.80
325		2	568.3	H	2.16
326		2	568.3	H	2.15
327		1	525.1	H	2.30

328		1	525.1	H	2.29
329		2.0	535.9	H	1.91
330		2.0	518.1	H	1.86
331		1.0	518.2	H	2.45

332		1.0	514.2	H	2.57
333		2.0	518.3	H	1.91
334		1.0	518.1	H	2.53
335		2.0	514.3	H	1.74
336		2.0	536.2	H	2.18

Примеры 337-339.

8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-дифторфенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



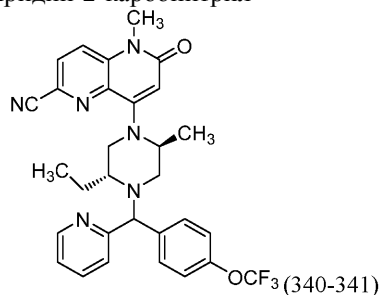
К смеси 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (29.7 мг, 0.1 ммоль) и 1-(1-бромпропил)-2,4-дифторбензола (25.9 мг, 0.110 ммоль) в ацетонитриле (0.3 мл) добавляли основание Хунига (87 мкл, 0.500 ммоль). Смесь перемешивали на горячей

плитке при 55°C в течение 16 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 3% В, 3-43% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Стереохимия: D. Диастереомерную смесь Примера 337 дополнительно разделяли на два го-мохиральных диастереомера с помощью SFC-хиральной хроматографии при следующих условиях: колонка - Chiral OD, 30×250 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза: 15% IPA/85% CO₂/0.1% DEA; скорость потока: 100 мл/мин; длина волны детектора: 220 нм. Пример 338 (изомер 1) собирали как пик, элюируемый первым, в 95% de. Стереохимия: ч.

Пример 339 (изомер 2) собирали как пик, элюируемый вторым, в 95% de. Стереохимия: H.

Примеры 340 и 341.

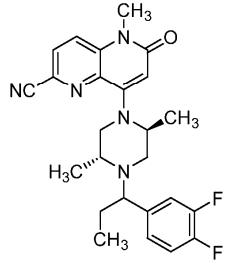
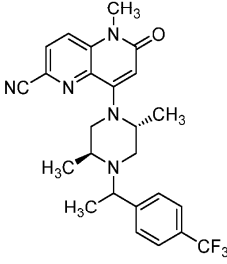
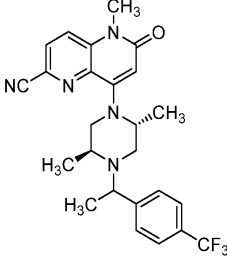
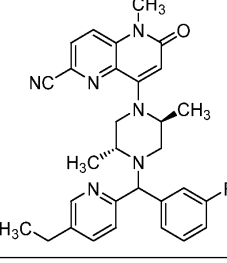
8-[(2S,5R)-5-этил-2-метил-4-[(пиридин-2-ил)[4-(трифторметокси)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



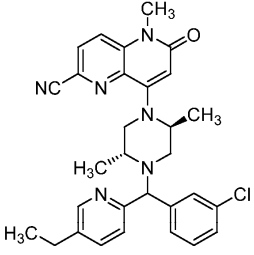
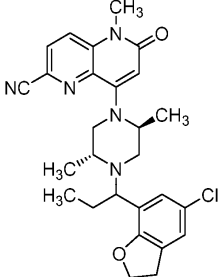
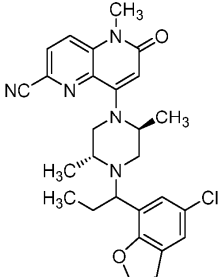
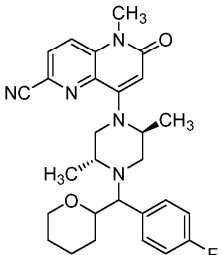
К раствору 2-(хлор(4-(трифторметокси)фенил)метил)пиридина (102 мг, 0.353 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 8-((2S,5R)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (55 мг, 0.177 ммоль), иодид калия (2.93 мг, 0.018 ммоль) и основание Хунига (0.093 мл, 0.530 ммоль). Смесь нагревали при 75°C на протяжении ночи. Через 24 ч анализ ЖХ-МС показал, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 46% В, 46-86% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукты, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением примера 340 (9.5 мг) и примера 341 (11.9 мг). Стереохимия: H.

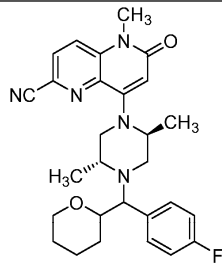
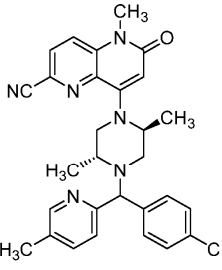
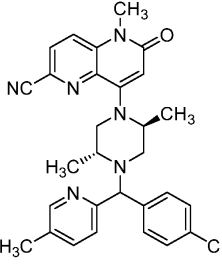
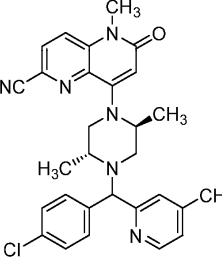
Соединения из табл. 3 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 337 и 340, путем алкилирования пиперазина по атому азота либо алкилхлоридом, либо бромидом. После получения с помощью алкилирования смеси диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 3

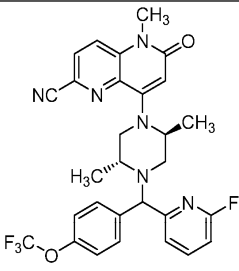
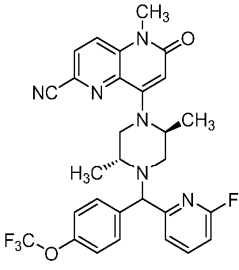
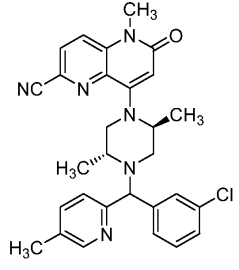
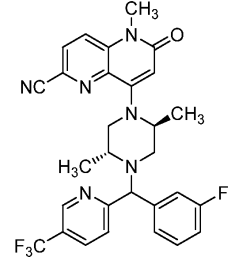
При мер No.	Структура	QC	Набл. в МС масса иона	Стеро химия	RT/ Метод
344		1.0	452.2	H	2.62 A
345					A
346		1.0	470.1	H	2.38 A
350		1.0	511.4	H	2.16 B

351		1.0	511.4	H	2.17 B
352		1.0	502.2	H	2.39 A
353		2.0	492.2	D	1.55 A
354		1.0	511.5	D	2.16 B

355		2.0	527.2	D	1.65 B
356		1.0	492.1	H	2.55 A
357		2.0	492.1	H	1.61 A
358		1.0	490.2	H	2.33 B

359		1.0	490.2	H	2.38 B
360		2.0	504.2	H	1.48 B
361		1.0	504.2	H	2.12 B
362		1.0	513.2	H	2.14 B

363		1.0	513.2	H	2.2 B
364		1.0	513.4	H	2.16 B
365		1.0	513.2	H	2.27 B
366		2.0	501.32 , 501.32	D	2.03 B

367		1.0	567.1	H	2.37 B
368		1.0	567.2	H	2.37 B
369		1.0	513.2	H	2.17 B
370		1.0	551.2	H	2.49 B

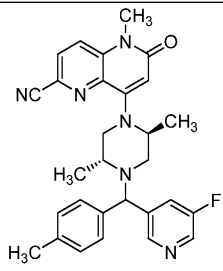
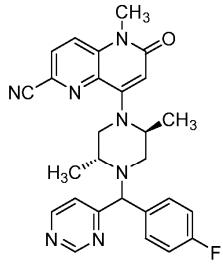
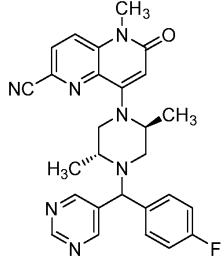
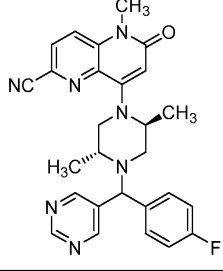
371		1.0	551.2	H	2.5 B
372		1.0	513.2	H	2.19 B
373		2.0	527.3	H	1.68
374		2.0	483.3	H	1.39 B

375		1.0	501.2	H	2.12 B
376		1.0	501.2	H	2.11 B
377		1.0	549.3	H	2.23 B
378		1.0	549.1	H	2.23 B

379		1.0	483.2	H	1.92 B
380		1.0	527.2	H	2.32 B
381		1.0	499.3	H	2.15 B
382		1.0	499.3	H	2.16 B

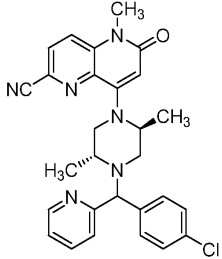
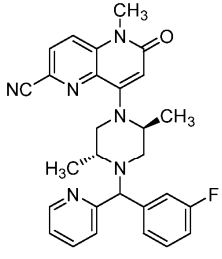
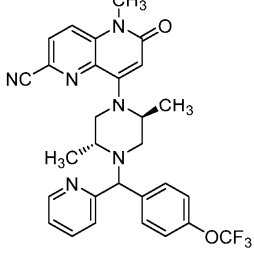
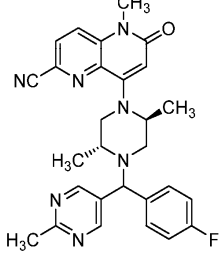
383		2.0	484.2	H	1.43 B
384		2.0	483.9	H	1.34 B
385		1.0	514.2	H	1.95 B
386		1.0	501.2	H	2.01 B

387		1.0	490.2	H	2.29 B
388		2.0	490.2	H	1.44 B
389		1.0	497.9	H	1.91 B
390		1.0	497.3	D	2.02 B

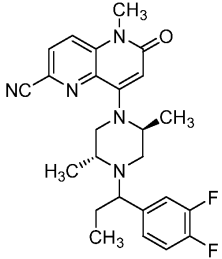
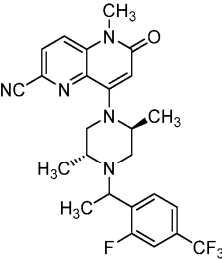
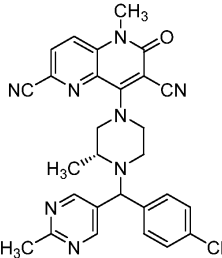
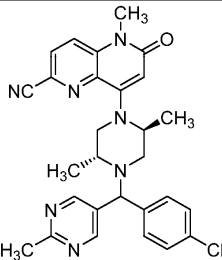
391		2.0	497.6	H	1.8 B
392		2.0	484.3	H	1.25 B
393		1.0	484.2	H	1.75 B
394		1.0	484.3	H	1.8 B

395		1.0	497.2	H	2.03 B
396		2.0	500.4	H	1.44 B
397		2.0	500.3	H	1.57 B
398		1.0	513.16 , 513.16	D	1.52 B

399		1.0	527.2	D	2.29 B
400		1.0	501.2	D	2.01 B
401		2.0	498.1	H	1.45 B
402		2.0	484.3	H	1.35 B

403		1.0	499.3	D	2.13 B
404		1.0	483.4	D	1.92 B
405		1.0	549.3	D	2.2 B
406		2.0	498.2	H	1.64 B

407		2.0	502.2	H	1.35 B
408		2.0	540.0	H	1.62 B
409		1.0	540.2	H	2.56 B
410		1.0	498.2	H	1.81 B

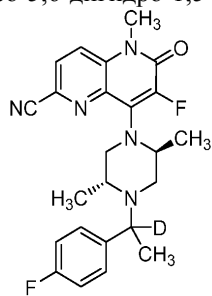
411		2.0	452.2	H	1.46 A
412		2.0	488.2	H	1.38 A
413		1.0	525.1	H	1.93 B
414		2.0	514.0	H	1.9 B

415		1.0	501.1	H	2.1 B
416		2.0	497.2	H	1.8 B
417		1.0	497.3	H	2.03 B
418		1.0	512.2	H	2.0 B

419		1.0	512.2	H	2.0 B
420		1.0	532.1	H	1.8 B
421		2.0	532.1	H	1.7 B
422		2.0	512.9	H	1.6 B
423		1.0	513.1	H	2.3 B

Примеры 424 и 425.

7-фтор-8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)этил-1-d)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил и 7-фтор-8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)этил-1-d)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(424-425)

8-((2S,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил бис-гидрохлорид (120 мг, 0.309 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-фторфенил)этан-1-d-1-

ола (98 мг, 0.694 ммоль) и DIEA (0.28 мл, 1.603 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) в 20 мл виале для давления. (Цианометил)триметилфосфоний иодид (155 мг, 0.638 ммоль) добавляли, и смесь помещали в атмосферу азота и нагревали при 110°C на протяжении ночи. Далее добавляли дополнительные 1-(4-фторфенил)этан-1-д-1-ол (57 мг, 0.404 ммоль), DIEA (0.054 мл, 0.309 ммоль) и (цианометил)триметилфосфоний иодид (75 мг, 0.309 ммоль) и продолжали нагрев в течение дополнительных 5 ч. Смесь затем охлаждали и выпаривали под вакуумом. Коричнево-янтарный остаток (562 мг) адсорбировали на силикагеле и разделяли на фракции с помощью флэш-хроматографии, применяя 15% EtOAc в DCM как элюент. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали под пониженным давлением с получением 62 мг коричневого масла. Это вещество затем разделяли на фракции с помощью SFC-хиральной хроматографии с получением двух продуктов.

Пример 424: 15.5 мг; чистота составила 100%, как определено с помощью аналитической ЖХ-МС. Протонный ЯМР проводили в дейтерированном DMSO. Протонный ЯМР: подавление сигнала воды при 3.38 ppm, по-видимому, привело к снижению интенсивности соседних пиков. Данные ЯМР представлены некорректно: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.18-8.11 (m, 2.0H), 7.45 (dd, J=8.2, 5.8 Гц, 2.0H), 7.14 (t, J=8.7 Гц, 2.0H), 3.89 (br s, 1.0H), 3.77 (br d, J=12.2 Гц, 1.0H), 3.62 (s, 2.2H), 3.24 (br d, J=4.6 Гц, 0.4H), 3.06-2.95 (m, 0.7H), 2.68 (br dd, J=11.4, 2.9 Гц, 0.9H), 2.06 (br dd, J=11.6, 4.9 Гц, 1.0H), 1.25 (s, 3.0H), 1.08 (d, J=6.4 Гц, 3.0H), 0.98 (br d, J=6.1 Гц, 3.0H).

Пример 425: 16.5 мг; чистота составила 100%, как определено с помощью аналитической ЖХ-МС. Протонный ЯМР проводили в дейтерированном DMSO. Протонный ЯМР: подавление сигнала воды при 3.38 ppm, по-видимому, привело к снижению интенсивности соседних пиков. Данные ЯМР представлены некорректно: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.20-8.09 (m, 2.0H), 7.40 (br t, J=6.9 Гц, 2.0H), 7.17 (br t, J=8.5 Гц, 2.0H), 4.07 (br s, 1.1H), 3.61 (s, 2.1H), 3.54 (br d, J=12.2 Гц, 0.6H), 3.12-3.05 (m, 0.5H), 2.90-2.83 (m, 0.7H), 2.30 (br dd, J=10.4, 4.9 Гц, 1.1H), 1.31 (s, 2.8H), 1.10 (br d, J=6.4 Гц, 3.0H), 1.00 (br d, J=6.1 Гц, 3.0H).

Метод хирального разделения SFC был разработан, как описано в деталях эксперимента ниже. Приблизительно 62 мг образца разделяли на два пика и собирали в MeOH с 0.1% DEA. Хиральную чистоту изолятов определяли в условиях аналитической хроматографии, приведенных ниже.

Изолят	Хиральная чистота
Пик, элюируемый первым	>95%
Пик, элюируемый вторым	=94%

Условия препаративной хроматографии с хиральной SFC:

Прибор: Waters 100 Prep SFC

Колонка: Chiral IC, 21×250 мм, 5 мкм

Подвижная фаза: 70% CO₂/30% MeOH с/0.1% DEA

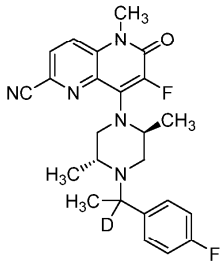
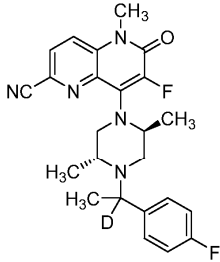
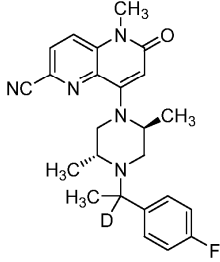
Скорость потока: 60 мл/мин

Длина волны детектора: 220 нм

Проба: 300 мкл, 62 мг растворяли в 3 мл MeOH

Примеры в табл. 4 получали из соответствующего пиперазина и спирта, применяя (цианометил)триметилфосфоний иодид, в соответствии с общими способами, описанными в примерах 182, 424 и 425. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

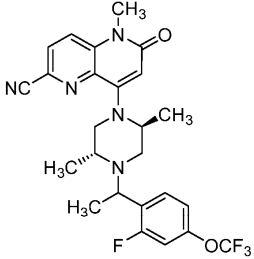
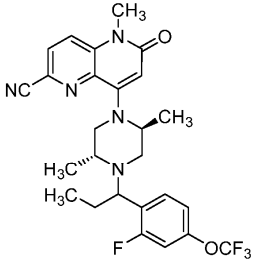
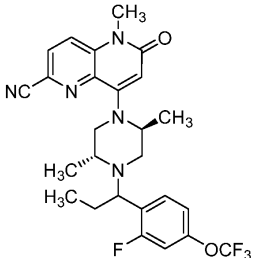
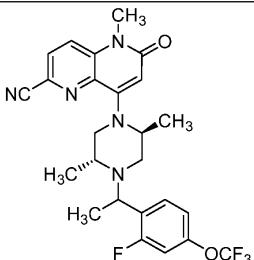
Таблица 4

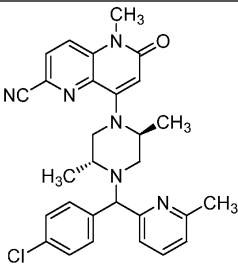
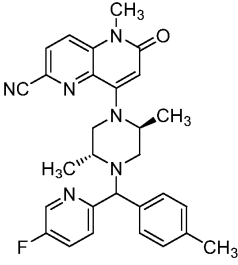
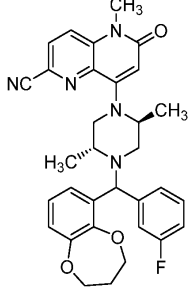
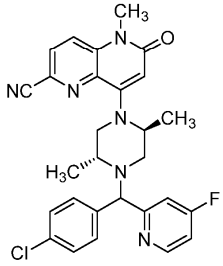
При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса нона	Стерео химия	RT
424		2.0	439.2	H	1.21
425		2.0	439.2	H	1.21
426		2.0	421.3	H	1.18

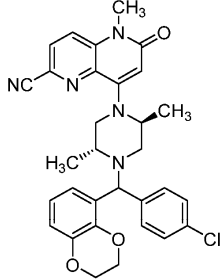
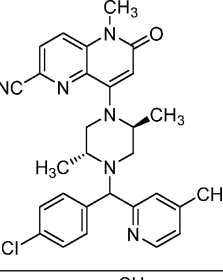
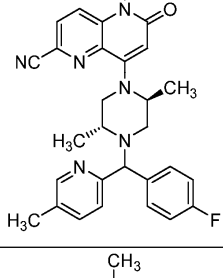
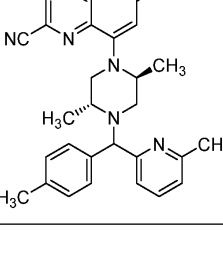
427		2.0	421.3	H	1.19
428				H	
429				H	
430		1.0	441.2	H	2.28

431		1.0	488.2	D	2.64
432		1.0	456.1	H	2.51
433		1.0	468.2	H	2.82
434		2.0	488.2	H	1.41

435		2.0	486.2	H	1.53
436		2.0	486.2	H	1.52
437		2.0	504.2	D	1.72
438		2.0	518.2	D	1.66

439		1.0	504.1	H	2.67
440		2.0	518.3	H	1.67
441		1.0	518.3	H	2.78
442		1.0	504.3	H	2.67

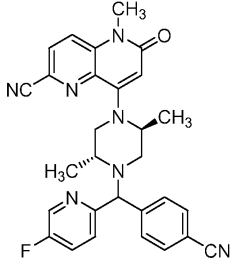
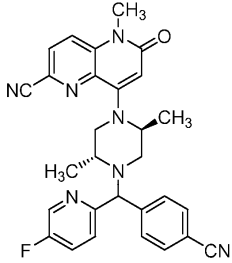
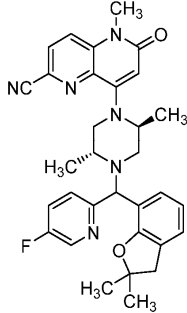
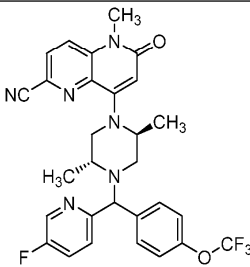
443		1.0	513.1	H	2.28
444		1.0	497.2	H	2.12
445		1.0	554.1	H	2.36
446		1.0	517.2	D	2.43

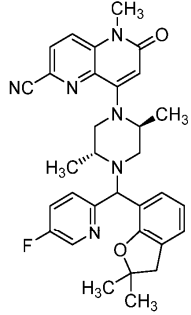
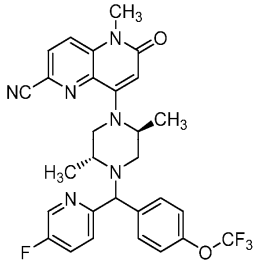
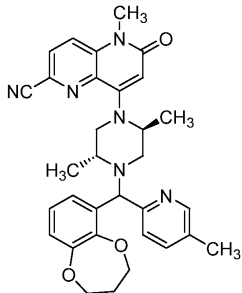
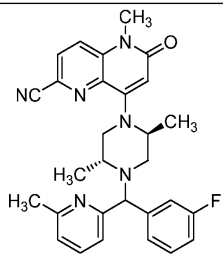
447		1.0	556.4	H	2.55
448		1.0	513.1	H	2.25
449		1.0	497.2	H	1.47
450		1.0	493.2	H	1.99

451		1.0	551.2	H	2.28
452		1.0	508.2	D	2.20
453		1.0	504.2	D	2.2
454		1.0	493.4	H	2.15

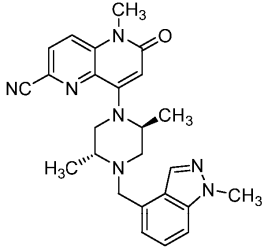
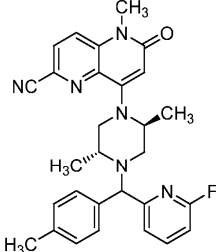
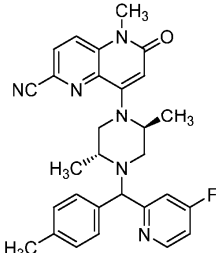
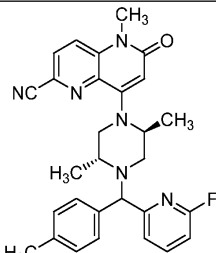
455		1.0	496.9	H	2.10
456		1.0	497.2	H	2.10
457		1.0	493.4	H	2.16
458		1.0	586.0	H	2.83

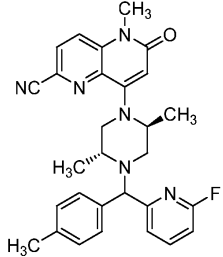
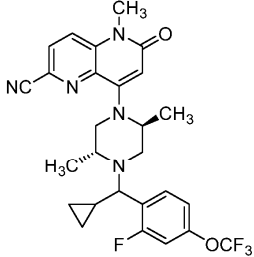
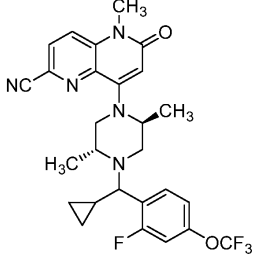
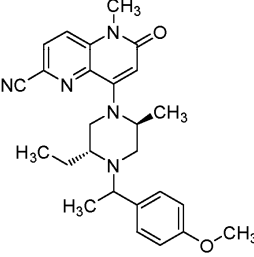
459		1.0	585.9	H	2.82
460		1.0	493.3	H	2.15
461		1.0	493.3	H	2.16
462		1.0	567.2	D	2.49

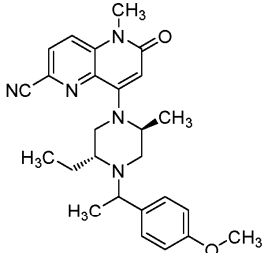
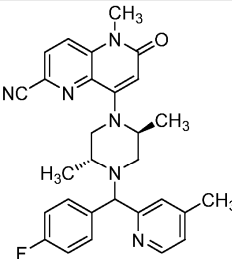
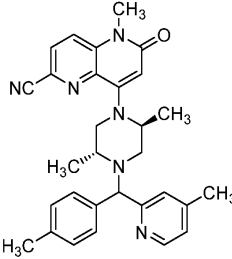
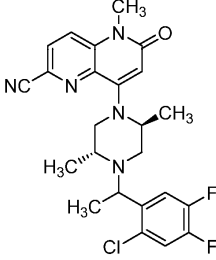
463		1.0	508.2	H	2.12
464		1.0	508.2	H	2.13
465		1.0	553.0	H	2.34
466		1.0	567.2	H	2.50

467		1.0	553.3	H	2.36
468		1.0	567.2	H	2.50
469		1.0	551.2	H	2.3
470		1.0	497.1	H	2.19

471		2.0	501.3	H	1.44
472		2.0	501.3	D	2.33
473		2.0	501.3	H	1.51
474		2.0	501.2	H	1.48

475				H	
476		1.0	497.2	D	2.24
477		1.0	497.1	H	2.13
478		1.0	497.2	H	2.14

479		1.0	497.1	H	2.24
480		2.0	530.4	H	1.81
481		1.0	530.4	H	2.61
482		2.0	446.3	H	2.25

483		2.0	446.3	H	2.18
484		1.0	497.3	D	2.0
485		1.0	493.4	D	2.1
486		1.0	472.1	H	1.5

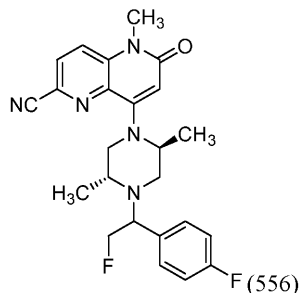
487		1.0	468.2	H	2.8
488		1.0	456.1	H	2.5
489					

Таблица 5

При мер No.	Структура	Набл. в МС масса иона	QC Метод	Стерео химия	RT
555					

Пример 556.

8-[(2S,5R)-4-[2-фтор-1-(4-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

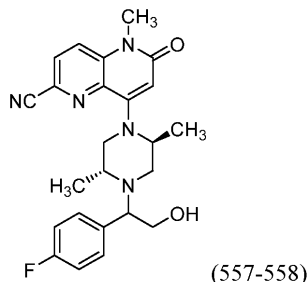


В герметично закрытой виале 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (70 мкл, 0.166 ммоль) растворяли в дихлорметане (828 мкл) и охлаждали на ледяной бане. После перемешивания в течение 5 мин добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (36.6 мг, 0.166 ммоль). Реакцию герметично закрывали и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 3 ч. Анализ

ЖХ-МС показал, что исходный материал израсходован, и присутствует новый главный пик, соответствующий продукту. Насыщенный раствор водного карбоната натрия добавляли по каплям, пока не прекратилось выделение газа. Водный слой экстрагировали 2 раза дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали в потоке азота. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 30% В, 30-70% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 42 мг указанного в заголовке соединения. Стереохимия: D.

Примеры 557 и 558.

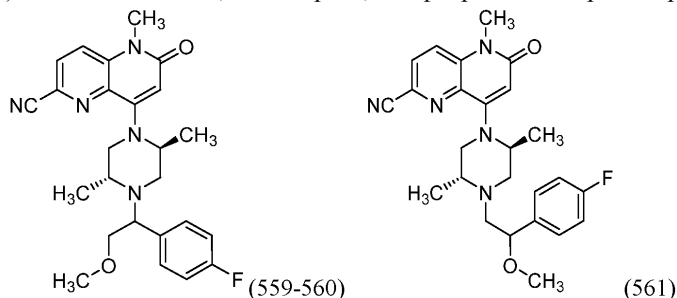
8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Неочищенный 2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-ол, TFA (546 мг, 1.490 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (497 мг, 1.490 ммоль) растворяли в ацетонитриле (14.9 мл). Добавляли основание Хунига (0.260 мл, 1.490 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи. Неочищенное вещество хроматографировали 0-15% метанолом в дихлорметане на 24 г колонке с силикагелем с получением продукта в виде смеси диастереомеров. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукты, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Пример 557 (3.3 мг) выделяли как продукт, элюированный первым, и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 100%. Пример 558 (16.7 мг) выделяли как продукт, элюированный вторым, и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 98%.

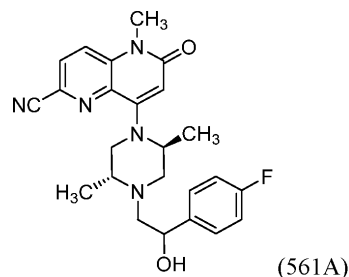
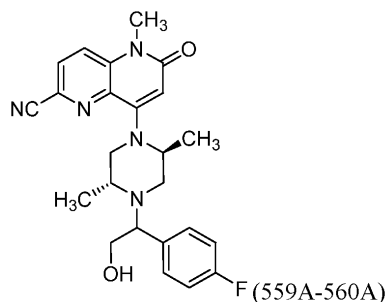
Примеры 559-561.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (559-560) и 8-((2S,5R)-4-(2-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (561)



Промежуточные соединения 559А, 560А и 561А.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (559А и 560А) и 8-((2S,5R)-4-(2-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (561А)



Смесь 2-(4-фторфенил)оксирана (0.022 мл, 0.180 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (44.6 мг, 0.15 ммоль) в MeCN (0.3 мл) нагревали в микроволновом синтезаторе при 100°C в течение 10 ч. Три Промежуточных соединений разделяли с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 18% В, 18-58% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие Промежуточное соединение 559А, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Фракции, содержащие Промежуточное соединение 560А, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Фракции, содержащие Промежуточное соединение 561А, объединяли и высушивали путем центробежного испарения.

Пример 559: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, изомер 1.

К смеси Промежуточного соединения 559А (9 мг, 0.021 ммоль) и иодометана (4.52 мкл, 0.072 ммоль) в DMF (0.3 мл) добавляли 60% порошкообразный NaN (2.89 мг, 0.072 ммоль), с последующим добавлением THF (0.3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 31% В, 31-71% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие Пример 559, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Стереохимия: Н.

Пример 560: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, изомер 2.

Пример 560 получали в соответствии с общим способом получения примера 559, за исключением того, что промежуточное соединение 560А применяли вместо промежуточного соединения 559А. Стереохимия: Н.

Пример 561: 8-((2S,5R)-4-(2-(4-фторфенил)-2-метоксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

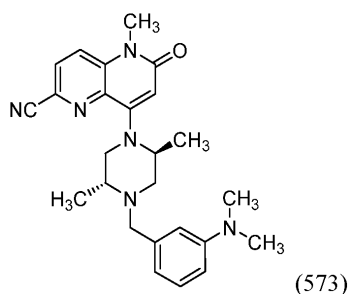
Пример 561 получали в соответствии с общим способом получения примера 559, за исключением того, что промежуточное соединение 561А применяли вместо промежуточного соединения 559А. Стереохимия: Н.

Таблица 6

При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса иона	Стерео химия	RT
567		2.0	453.2	H	1.27
568				H	
569				H	
570		1.0	540.2	H	2.6

Пример 573.

8-((2S,5R)-4-(3-(диметиламино)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил

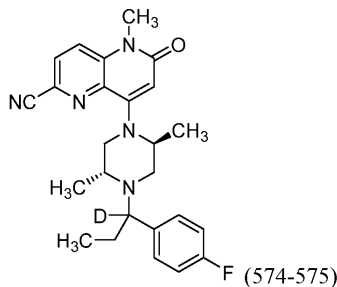


К смеси 3-(диметиламино)бензальдегида (8.95 мг, 0.060 ммоль) и 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.018 г, 0.06 ммоль) в DCE (0.3 мл) добавляли уксусную кислоту (0.014 мл, 0.240 ммоль), затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0.025 г, 0.120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 39% В, 39-79% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС и УФ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения. Стереохимия: Н.

Примеры 574 и 575.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)пропил-1-d)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Смесь 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.336 ммоль), 4'-фторпропиофенона (0.056 мл, 0.404 ммоль), и изопропоксида титана (IV) (0.4 мл, 1.365 ммоль) в безводном THF (0.5 мл) помещали в вialу 1 драм и герметично закрывали в атмосфере азота. Смесь нагревали при 70°C на протяжении ночи, за это время она превратилась в оранжевый раствор. После охлаждения добавляли цианобородейтерид натрия (44.0 мг, 0.668 ммоль) и метанол-d₄ (0.4 мл) (Aldrich >99.8 атомн.% D) и продолжали нагрев при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и останавливали добавлением 1 мл D₂O. Полученную в результате смесь суспендировали в воде и хлороформе. Эту суспензию фильтровали, твердое вещество промывали хлороформом, и промывочные вещества объединяли с фильтратом и переносили в делительную воронку. Органический слой собирали, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток (142 мг) затем разделяли на фракции с помощью флэш-хроматографии, применяя силикагель и элюируя 15% EtOAc в DCM. Гомогенные фракции объединяли и выпаривали под пониженным давлением с получением 57.8 мг бледно-желтой пены. Это вещество растворяли в 2 мл ацетонитрила и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. [Колонка - Sunfire C18 19×150 мм, растворитель А: 10% ACN-90% H₂O-0.1% TFA, растворитель В: 90% ACN-10% H₂O-0.1% TFA: начальный % В: 10, конечный % В: 100, градиент 20 мин. Детектирование УФ, длина волны: 220 нм]. Главный пик собирали и концентрировали под вакуумом. Остаток разделяли между DCM и 1 М раствором Na₂CO₃. Органическую фазу собирали, и водную фазу снова экстрагировали DCM. Объединенные экстракты высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 32.2 мг бледно-желтого твердого вещества. Это вещество затем разделяли на фракции с помощью SFC-хиральной хроматографии с получением двух диастереомерных продуктов.

Выход Примера 574 составил 6.9 мг, и его чистота составила 95%, как определено с помощью аналитической ЖХ-МС. Протонный ЯМР проводили в дейтерированном DMSO. Подавление сигнала воды при 3.52 ppm, по-видимому, привело к снижению интенсивности соседних пиков и закрыло некоторые пики сигналами оставшейся остаточной воды. Данные ЯМР приведены некорректно: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J=8.8 Гц, 1.0H), 8.05-8.00 (m, 1.0H), 7.34 (br dd, J=8.4, 5.6 Гц, 2.1H), 7.13 (br t, J=8.7 Гц, 2.0H), 5.98 (s, 1.0H), 4.39 (br s, 0.8H), 2.72 (br dd, J=11.6, 3.1 Гц, 1.0H), 2.06 (br d, J=11.3 Гц, 1.0H), 1.94-1.79 (m, 0.8H), 1.55-1.38 (m, 0.8H), 1.12 (br d, J=6.4 Гц, 3.0H), 1.06 (br d, J=6.4 Гц, 3.1H), 0.64-0.54 (m, 3.0H). Выход Примера 575 составила 3.4 мг, и его чистота составила 95%, как определено с помощью аналитической ЖХ-МС. Протонный ЯМР проводили в дейтерированном DMSO. Подавление сигнала воды при 3.50 ppm, по-видимому, привело к снижению интенсивности соседних пиков и закрыло некоторые пики сигналами оставшейся остаточной воды. Данные ЯМР приведены некорректно: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13-8.08 (m, 1.0H), 8.05-8.01 (m, 1.1H), 7.37 (dd, J=8.2, 5.8 Гц, 2.0H), 7.16 (t, J=8.7 Гц, 2.0H), 6.00 (s, 1.0H), 4.46 (br s, 0.7H), 3.36 (br s, 0.6H), 2.97 (dd, J=11.1, 3.2 Гц, 0.9H), 2.75-2.67 (m, 1.0H), 2.63 (br dd, J=11.4, 3.2 Гц, 0.9H), 1.89-1.75 (m, 0.8H), 1.58-1.47 (m, 0.8H), 1.21 (d, J=6.4 Гц, 3.0H), 0.97 (d, J=6.4 Гц, 3.0H), 0.66-0.56 (m, 3.0H).

Метод хирального разделения SFC был разработан, как описано в деталях эксперимента ниже. Приблизительно 33.5 мг образца разделяли на два пика и собирали в IPA с/0.1% DEA. Хиральную чистоту изолятов определяли в условиях аналитической хроматографии, приведенных ниже.

Изолят	Хиральная чистота
Пик, элюируемый первым	>95%
Пик, элюируемый вторым	>95%

Условия препаративной хроматографии с хиральной SFC:

Прибор: Waters 100 Prep SFC

Колонка: Chiral AD, 30×250 мм, 5 мкм

Подвижная фаза: 85% CO₂/15% MeOH с/0.1% DEA

Скорость потока: 100 мл/мин

Длина волны детектора 220 нм

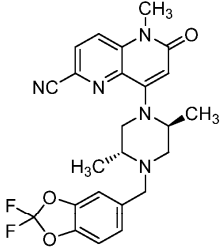
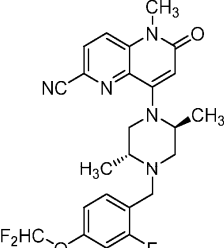
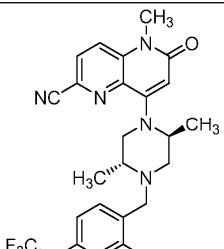
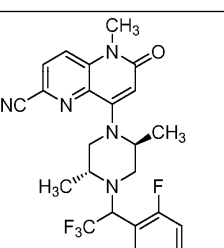
Проба: 400 мкл, 29.2 мг растворяли в 3 мл MeOH.

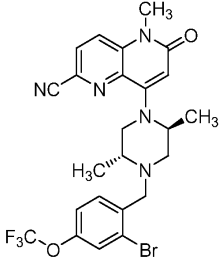
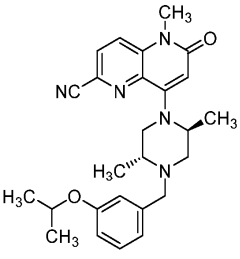
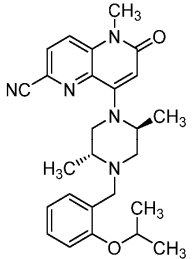
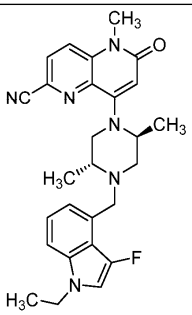
Соединения в табл. 7 получали из (R)-5-метил-8-(3-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила или 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила бис-гидрохлорида, применяя реакционные условия, аналогичные условиям для получения примеров 573 - 575. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

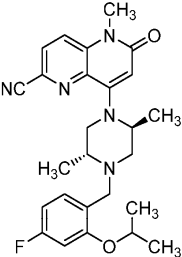
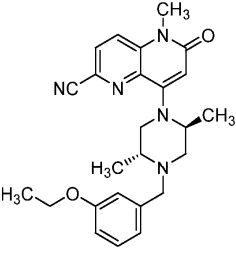
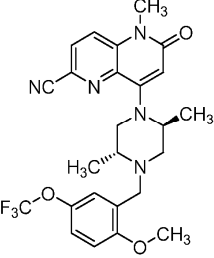
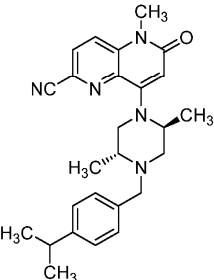
Таблица 7

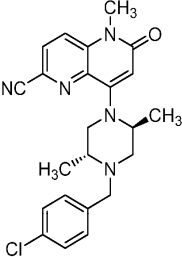
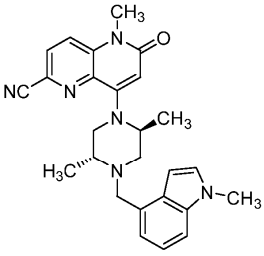
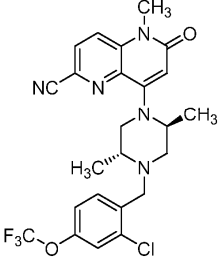
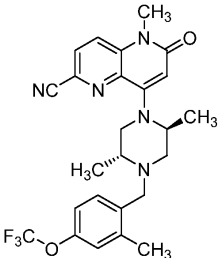
При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса иона	Стере химия	RT
581		2.0	497.1	H	1.51
582		2.0	474.2	H	2.23
583		2.0	474.2	H	2.25
584		1.0	497.2	H	2.33

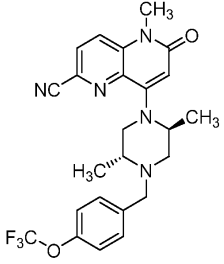
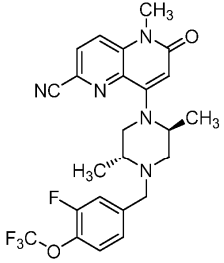
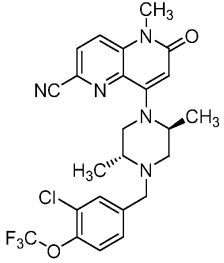
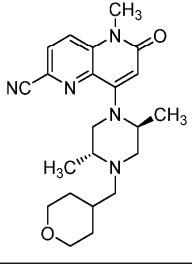
585		2.0	490.1	H	1.49
586		2.0	472.2	H	1.44
587		1.0	444.2	H	2.61
588		2.0	454.1	H	1.39

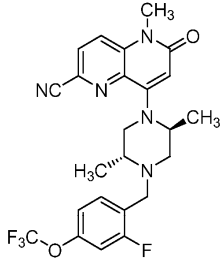
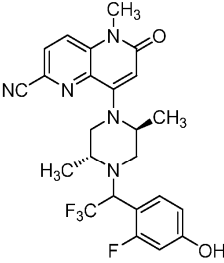
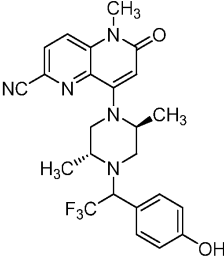
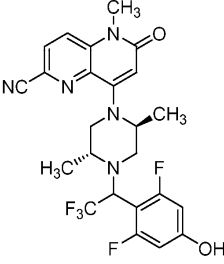
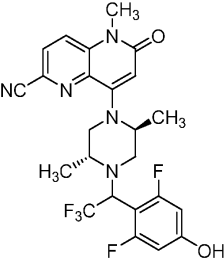
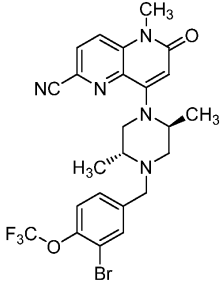
589		2.0	468.2	H	1.46
590		2.0	472.2	H	1.6
591		2.0	490.2	H	1.43
592		1.0	508.2	D	1.97

593		1.0	551.4	H	2.74
594					
595					
596					

598					
599					
601		1.0	502.2	H	2.42
602		2.0	430.2	H	1.5

604					
606		1.0	441.2	H	2.19
607		2.0	506.1	H	1.59
608		1.0	486.1	H	2.67

609		1.0	472.1	H	2.5
610		2.0	490.2	H	1.54
611		2.0	506.1	H	1.61
623		2.0	396.2	H	1.2

624		1.0	490.2	H	2.5
625		1.0	490.2	D	2.43
626		2.0	472.1	D	1.38
627		1.0	508.3	H	1.89
628		1.0	508.1	H	1.89
629		1.0	550.1	H	2.7

Методы ЖХ-МС.

Метод А: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод В: колонка - XBridge ВЕН XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% TFA:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% TFA:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин;

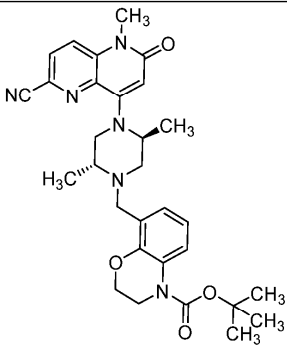
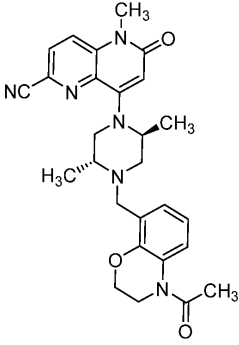
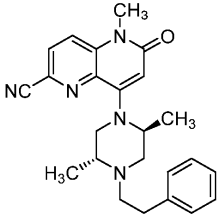
температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

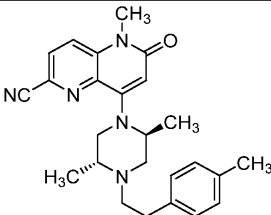
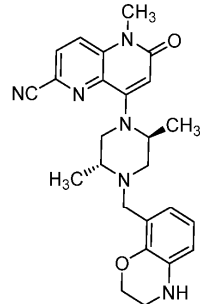
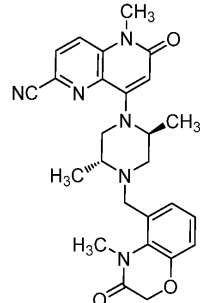
Метод С: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония: ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод D: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония: ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры в табл. 8 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 246, путем алкилирования пиперазина по атому азота либо алкилхлоридом, либо бромидом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

Таблица 8

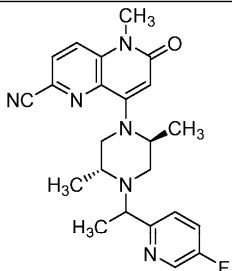
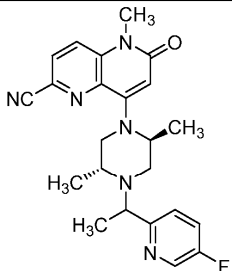
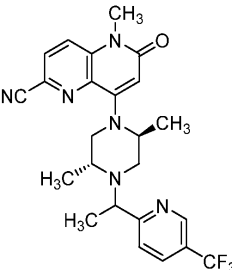
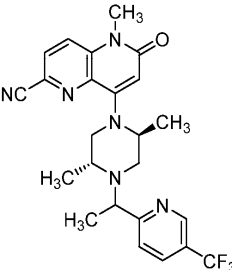
При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	М+Н	Стеро химия
630		2.54 А	545.3	Н
631		1.6 А	487.2	Н
632		1.95 А	402.2	Н

633		2.09 A	416.2	H
634		1.54 A	445.2	H
635		2.11 A	473.2	H

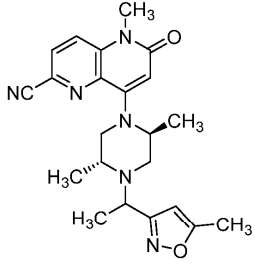
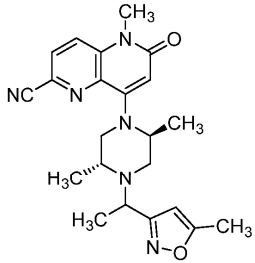
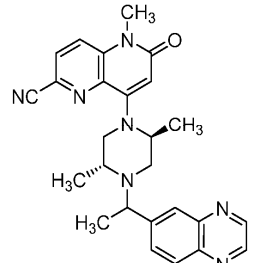
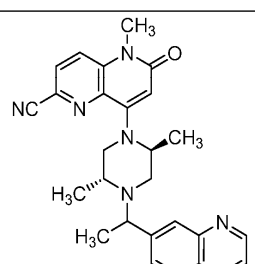
Соединения в табл. 9 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий α -метилбензилхлорид/бромид, как описано для примеров 308 и 309. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

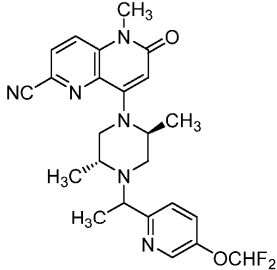
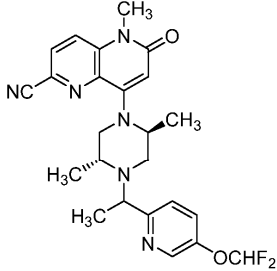
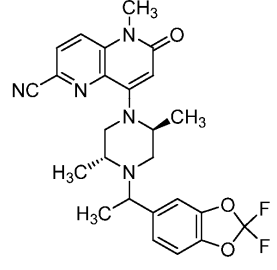
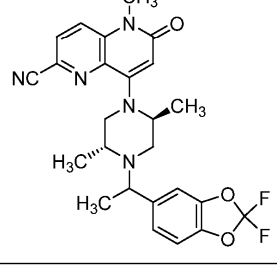
Таблица 9

При мер No.	Структура	ЖХ- МС, RT и Метод	М+Н	Стерео химия
636		2.09 А	471.2	Н
637		2.08 А	471.2	Н
638		1.91 В	453.2	Н
639		1.89 В	453.2	Н

640		1.77 A	421.2	H
641		1.79 A	421.1	H
642		2.08 A	471.2	H
643		2.08 A	471.2	H

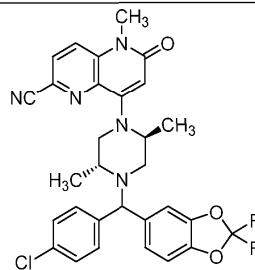
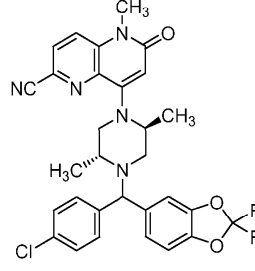
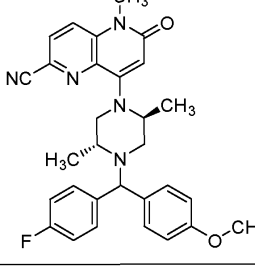
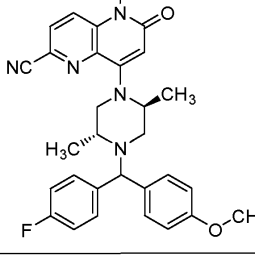
644		1.72 A	433.2	H
645		1.68 A	433.2	H
646		2.03 A	449.2	H
647		2.03 A	449.2	H

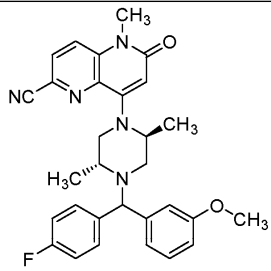
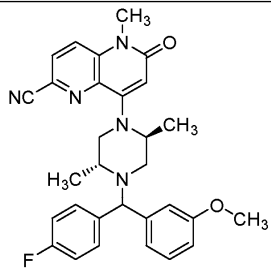
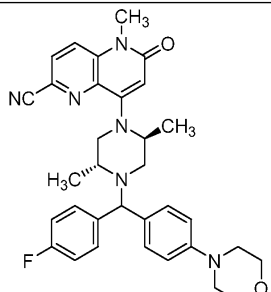
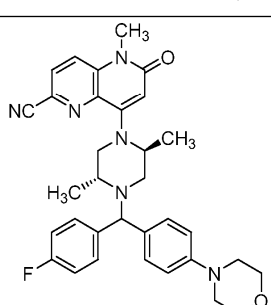
648		1.62 A	407.2	H
649		1.70 A	407.2	H
650		1.79 A	454.2	H
651		1.8 A	454.1	H

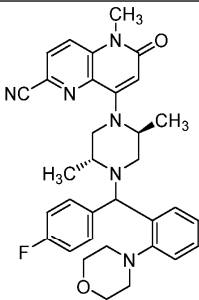
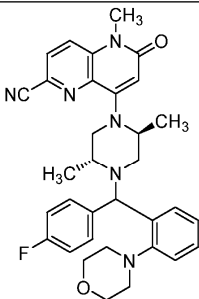
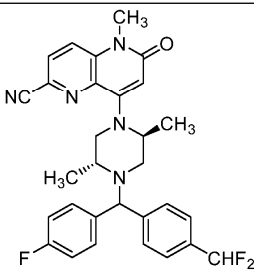
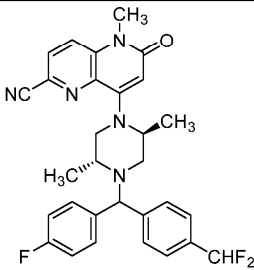
652		2.19 A	468.2	H
653		2.22 A	468.2	H
654		2.46 A	482.2	H
655		2.48 A	482.2	H

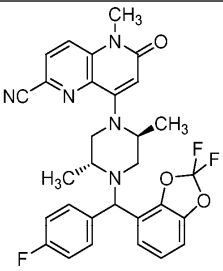
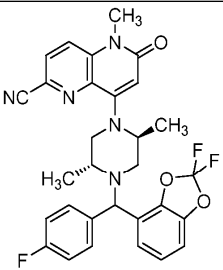
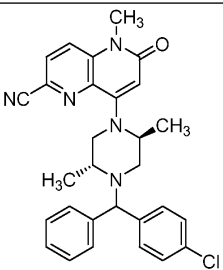
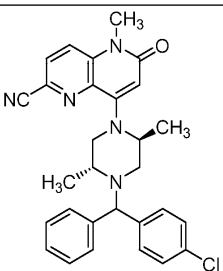
Соединения в табл. 10 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензгидрилхлорид/бромид, как описано для примера 302. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

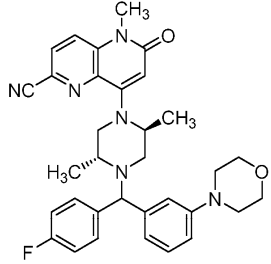
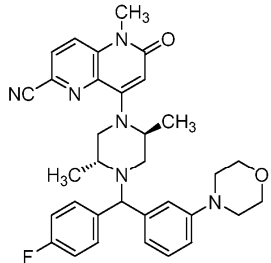
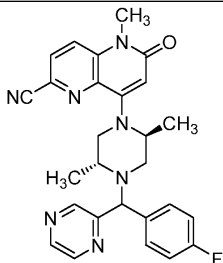
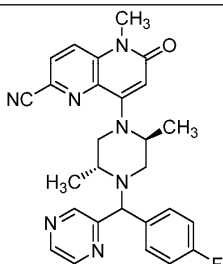
Таблица 10

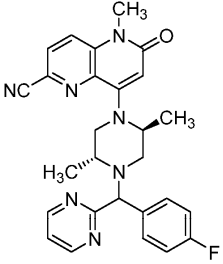
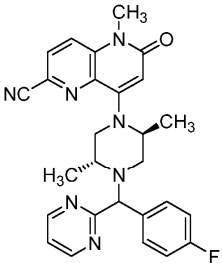
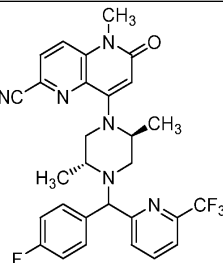
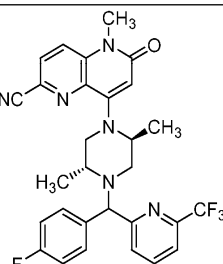
Пример No.	Структура	ЖХ-МС, RT и Метод	M+H	Стереохимия
656		2.72 A	579.2	H
657		2.71 A	579.2	H
658		2.39 A	512.3	H
659		2.40 A	512.3	H

660		2.32 A	512.3	H
661		2.32 A	512.2	H
662		2.40 A	567.3	H
663		2.36 A	567.3	H

664		2.36 A	567.3	H
665		2.38 A	567.2	H
666		2.63 A	532.2	H
667		2.63 A	532.2	H

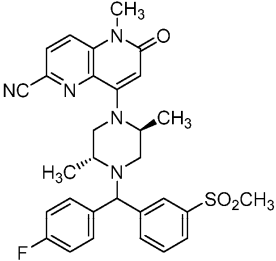
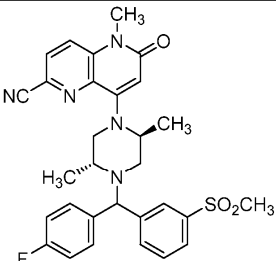
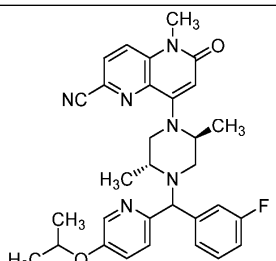
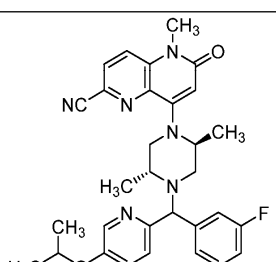
668		2.54 A	562.2	H
669		2.5 A	562.2	H
670		2.52 A	498.2	H
671		2.54 A	498.2	H

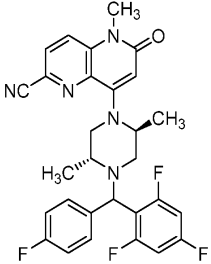
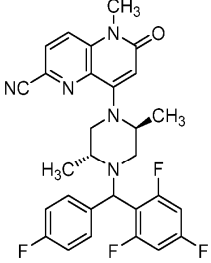
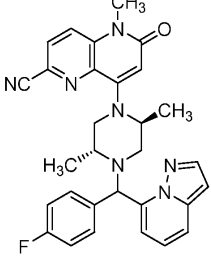
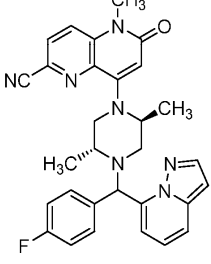
672		2.26 A	567.3	H
673		2.27 A	567.3	H
674		1.90 A	484.2	H
675		1.90 A	484.2	H

676		1.79 A	484.2	H
677		1.80 A	484.2	H
678		2.49 A	551.2	H
679		2.48 A	551.2	H

680		2.62 A	551.2	H
681		2.62 A	551.2	H
682		2.00 A	501.1	H
683		2.00 A	501.2	H

684		2.15 A	519.2	H
685		2.15 A	519.2	H
686		2.02 A	513.2	H
687		2.03 A	513.2	H

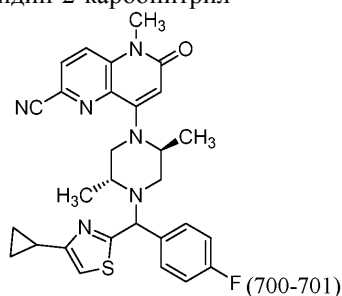
688		1.92 A	560.2	H
689		1.99 A	560.2	H
690		2.27 A	541.2	H
691		2.26 A	541.2	H

692		2.47 A	536.2	H
693		2.47 A	536.2	H
694		2.27 A	522.2	H
695		2.27 A	522.2	H

696		2.19 A	533.2	H
697		2.18 A	533.2	H
698		2.25 A	522.2	H
699		2.25 A	522.2	H

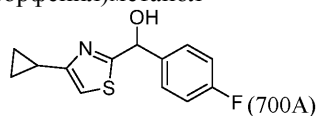
Примеры 700 и 701.

8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 700A.

(4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метанол

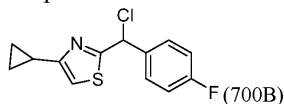


К перемешанному раствору 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегида (0.3 г, 1.96 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор (4-фторфенил)магния бромид в THF (3.1 мл, 3.1 ммоль) по каплям в атмосфере азота в течение 3 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под

пониженным давлением с получением сырого соединения. Сырое соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (используя 12 г колонку с силикагелем; применяя 12-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением (4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метанола (0.42 г, 1.685 ммоль, 86% выход) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7.49-7.40 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.90-5.83 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H).

Промежуточное соединение 700В.

2-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-циклопропилтиазол



К перемешанному раствору (4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метанола (0.15 г, 0.60 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли тионилхлорид (0.178 мл, 2.41 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7.66-7.56 (m, 2H), 7.33 (s, 3H), 5.55-5.11 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 3H), 0.78-0.67 (m, 1H).

Примеры 700 и 701.

8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, HCl (80 мг, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.21 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли 2-(хлор(4-фторфенил)метил)-4-циклопропилтиазол (77 мг, 0.29 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. (Метод хиральной ВЭЖХ: колонка - Cellulose-C4 (250×21.2) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% TFA в ацетонитриле, 0.1% DEA в MeOH 90:10, изократическая, с получением Пика 1 (Пример 700) и Пика 2 (Пример 701)).

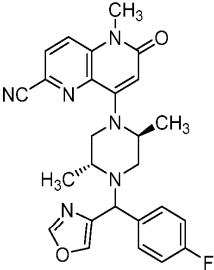
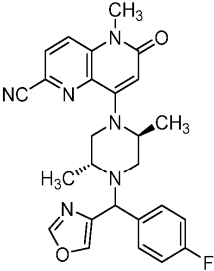
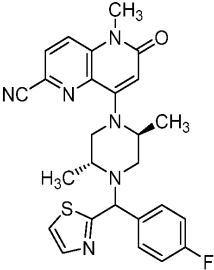
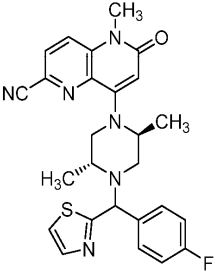
Пример 700: (1.6 мг, 2.97 мкмоль, 1.24% выход). ЖХ-МС: m/z , 529.2 (M+H); время удерживания 2.27 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.11 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.02 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.76-0.63 (m, 2H). Пример 701: (1.5 мг, 2.84 мкмоль, 1.2% выход). ЖХ-МС: m/z , 529.2 (M+H); время удерживания 2.30 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.56 (dd, $J=5.5, 8.7$ Гц, 2H), 7.29-7.13 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 3.62 (br d, $J=12.2$ Гц, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.07 (br dd, $J=2.4, 3.4$ Гц, 1H), 2.85 (dd, $J=3.4, 12.0$ Гц, 1H), 2.23 (br d, $J=11.0$ Гц, 1H), 1.19 (dd, $J=6.5, 13.6$ Гц, 6H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H).

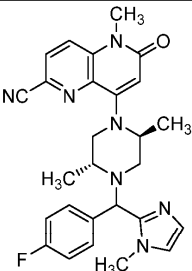
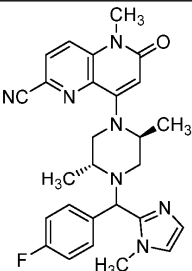
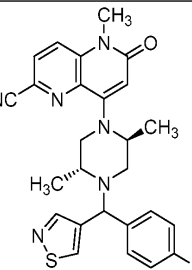
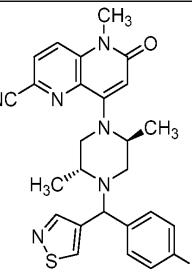
Примеры в табл. 11 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 700 и 701, заменяя 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегид на соответствующий гетероциклический альдегид в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

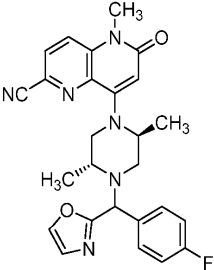
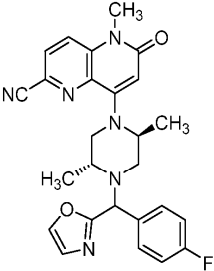
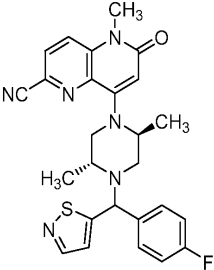
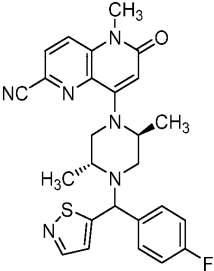
Таблица 11

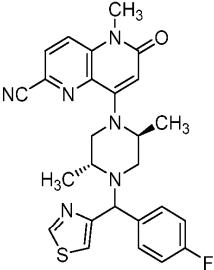
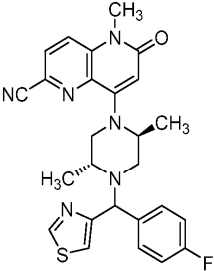
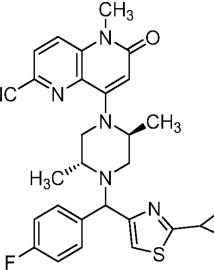
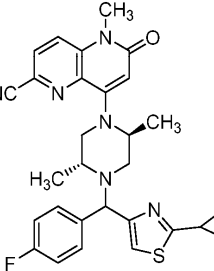
При мер No.	Структура	ЖХ- МС, RT и Метод	M+H	Стеро химия
702		1.873 A	486.2	H
703		1.878 A	486.2	H
704		1.759 A	486.3	H

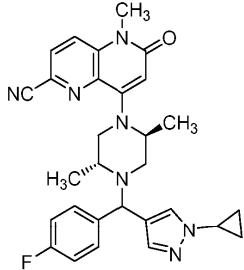
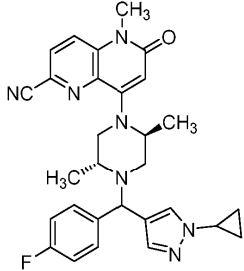
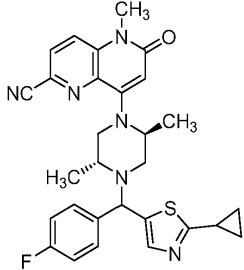
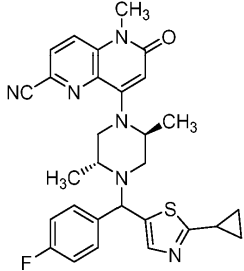
705		1.771 A	486.3	H
706		1.998 A	473.2	H
707		1.983 A	473.2	H
708		1.741 A	486.3	H

709		1.901 A	473.2	H
710		1.89 A	473.2	H
711		2.004 A	489.2	H
712		1.983 A	489.2	H

713		1.855 A	486.2	H
714		1.831 A	486.2	H
715		1.835 A	489.2	H
716		2.377 A	489.1	H

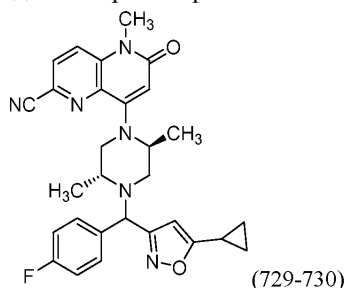
717		1.917 A	473.2	H
718		1.916 A	473.1	H
719		2.047 A	489.1	H
720		2.066 A	489.1	H

721		1.922 A	489.1	H
722		1.922 A	489.2	H
723		2.277 A	529.2	H
724		2.299 A	529.2	H

725		2 A	512.3	H
726		2.01 A	512.3	H
727		2.221 A	529.2	H
728		2.2 A	529.3	H

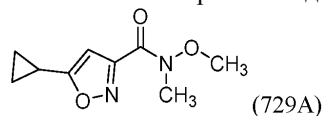
Примеры 729 и 730.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 729A.

5-циклопропил-N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамид

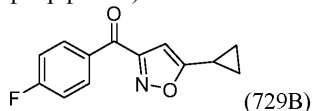


К раствору 5-циклопропилизоксазол-3-карбоновой кислоты (650 мг, 4.24 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (497 мг, 5.09 ммоль), DIPEA (2.22 мл, 12.73 ммоль) и 1-пропанфосфовый ангидрид (3.75 мл, 6.37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и вы-

паривали под пониженным давлением досуха. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 24 г силикагель; растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире). Продукт элюировали при 30% EtOAc в петролейном эфире с получением 5-циклопропил-N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамида (450 мг, 2.16 ммоль, 50.8% выход). ЖХ-МС: m/z , 197.1 (M+H); время удерживания 1.07 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 729В.

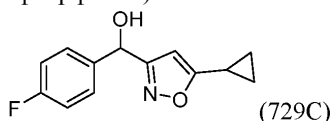
(5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанон



К раствору 5-циклопропил-N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамида (350 мг, 1.78 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли (4-фторфенил)магния бромид (4.46 мл, 3.57 ммоль) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом (40 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением (5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанона (300 мг, 69.8% выход) в виде бесцветного вязкого масла. ЖХ-МС: m/z , 232.1 (M+H); время удерживания 1.92 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 729С.

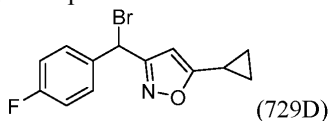
(5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанол



К раствору (5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанона (300 мг, 1.30 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли борогидрид натрия (98 мг, 2.59 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением (5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанола (250 мг, 83% выход) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7.40-7.27 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.82 (d, $J=3.6$ Гц, 1H), 5.70 (s, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 2H).

Промежуточное соединение 729D.

3-(бром(4-фторфенил)метил)-5-циклопропилизоксазол



К раствору (5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метанола (100 мг, 0.43 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ацетилбромид (0.063 мл, 0.86 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха с получением 3-(бром(4-фторфенил)метил)-5-циклопропилизоксазола (100 мг, 28.4% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7.56-7.33 (m, 2H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.10 (d, $J=15.0$ Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.08-1.88 (m, 1H), 1.15-0.88 (m, 4H).

Примеры 729 и 730.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропилизоксазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, HCl (100 мг, 0.3 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.16 мл, 0.9 ммоль) и 3-(бром(4-фторфенил)метил)-5-циклопропилизоксазол (115 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ: колонка - LUX C2 (250×21.2 мм ID, 5 мкм), подвижная фаза А: 0.1% DEA в ацето-

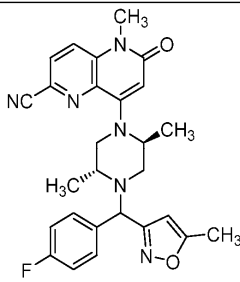
нитриле, подвижная фаза В: 0.1% DEA в MeOH, % В-0/0, 12/100; скорость потока: 20 мл/мин) с получением примеров 729 и 730. Пример 729: (10 мг, 6.19% выход); ЖХ-МС: m/z , 513.2 (М+Н); время удерживания 2.188 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=8.6, 5.6$ Гц, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 4H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.98-1.05 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H).

Пример 730: (10 мг, 6.19% выход); ЖХ-МС: m/z , 513.2 (М+Н); время удерживания 2.16 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.50-4.64 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.44 (br dd, $J=12.3, 3.1$ Гц, 1H), 2.89-2.99 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 0.99-1.07 (m, 5H), 0.77-0.91 (m, 2H).

Примеры в табл. 12 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 729 и 730, заменяя 5-циклопропилизоксазол-3-карбоновую кислоту на соответствующую изоксазол-3-карбоновую кислоту в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

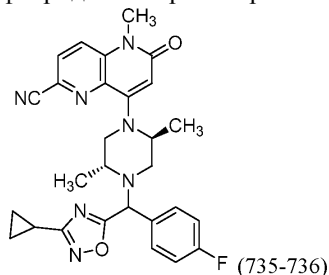
Таблица 12

При мер No.	Структура	ЖХ-МС: RT и Метод	М+Н	Стеро химия
731		2.349 A	529.2	H
732		2.338 A	529.3	H
733		2.059 A	487.1	H

734		2.039 A	487.2	H

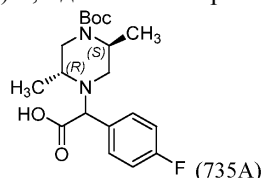
Примеры 735 и 736.

8-((2S,5R)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 735A.

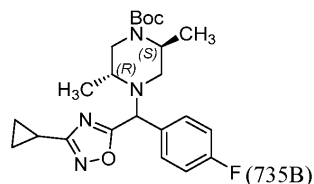
2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусная кислота



К раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.5 г, 7.0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (0.98 г, 7.0 ммоль) и глиоксиловую кислоту (0.39 мл, 7.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Диэтиловый эфир (50 мл) добавляли к твердому веществу, и смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим фильтрованием твердого вещества. Фильтрат концентрировали с получением 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (1.34 г, 29.3% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 367.1 (M+H); время удерживания 0.99 и 1.04 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 735B.

трет-бутил(2S,5R)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

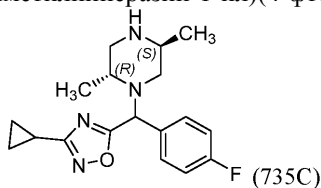


К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (400 мг, 1.1 ммоль) добавляли (Z)-N'-гидроксициклопропан карбоксимид (219 мг, 2.18 ммоль) в DMF (8.0 мл), BOP (724 мг, 1.64 ммоль) и триэтиламин (0.46 мл, 3.27 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 0-100% этилацетат/петролейный эфир. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 85% выход). ЖХ-МС: m/z, 431.2 (M+H); время удерживания 2.28 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил

(98:02); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 735С.

3-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0.93 ммоль) в DCM (8.0 мл) добавляли TFA (0.8 мл, 10.38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 3-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазола, соль TFA (250 мг, 81% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 331.0 (M+H); время удерживания 0.94-1.06 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å; ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 2.8 мин, скорость потока 2.0 мл/мин, затем 0.1 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, 100-20% В за 0.2 мин, скорость потока 1.5 мл/мин.

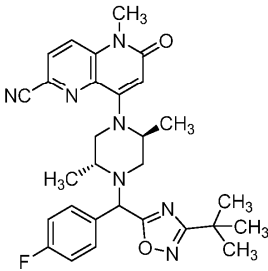
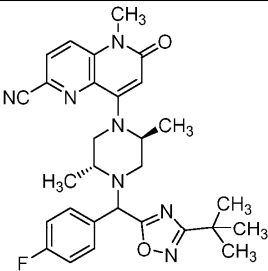
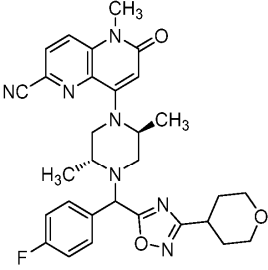
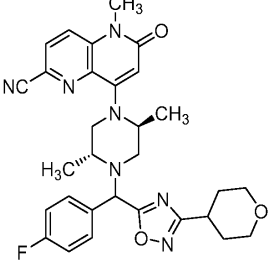
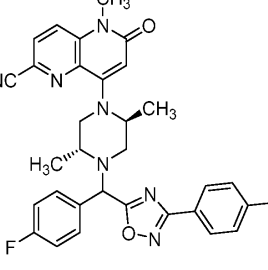
Примеры 735 и 736.

8-((2S,5R)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (200 мг, 0.6 ммоль), 3-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазола, TFA (347 мг, 0.78 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли бикарбонат натрия (151 мг, 1.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод хирального разделения: колонка: DAD-1-Cellulose-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; DAD-2-Cellulose-4 (250×4.6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле, скорость потока: 2.0 мл/мин. Пример 735: (13.4 мг, 17.4% выход): ЖХ-МС: m/z, 514.2 (M+H); время удерживания 2.18 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.66 (dd, J=5.6, 8.6 Гц, 2H), 7.25 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.18 (d, J=5.1 Гц, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.20 (dd, J=1.8, 11.6 Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H). Пример 736: (12.4 мг, 16.1% выход): ЖХ-МС: m/z, 514.2 (M+H); время удерживания 2.18 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (dd, J=3.2, 12.5 Гц, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.6 Гц, 2H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.96-0.78 (m, 2H).

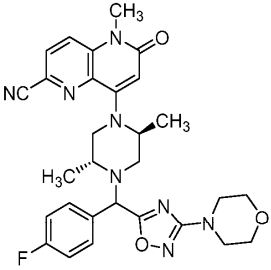
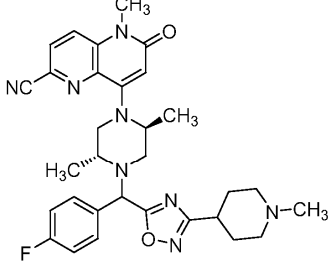
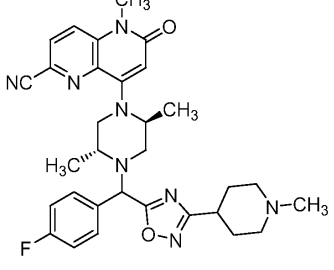
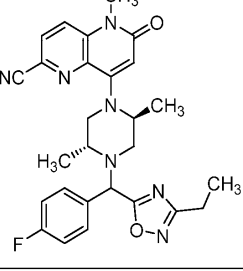
Примеры в табл. 13 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736, заменяя (Z)-N'-гидроксициклопропан карбоксимидамид на соответствующие амидоксимы в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

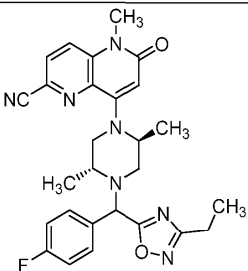
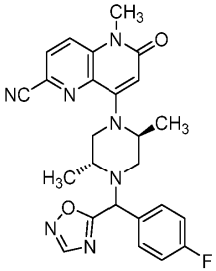
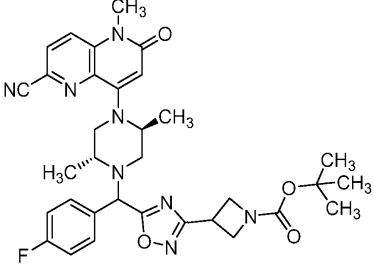
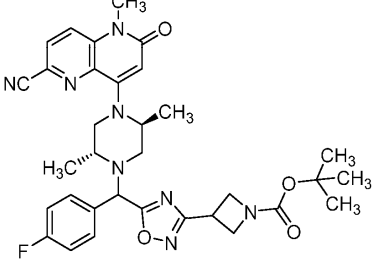
Таблица 13

При мер No.	Структура	ЖХ-МС: RT и Метод	M+H	Стеро химия
737		2.67 A	531.2	H
738		2.67 A	531.2	H
739		2.04 A	558.3	H
740		2.04 A	558.3	H
741		2.46 A	568.3	H

742		2.44 A	568.3	H
743		2.1 A	524.3	H
744		2.1 A	524.3	H
745		2.02 A	488.2	H

746		2.02 A	488.2	H
747		2.279 A	516.2	H
748		2.269 A	516.2	H
749		2.061 A	559.3	H

750		2.068 A	559.2	H
751		2.805 A	571.4	H
752		2.765 A	571.2	H
753		2.078 A	502.2	H

754		2.117 A	502.2	H
755		1.135 A	474.2	D
756		2.269 A	629.3	H
757		2.260 A	629.3	H

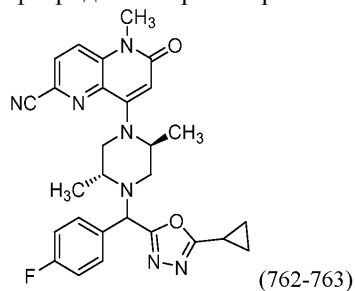
Примеры в табл. 14 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736, заменяя 4-фторфенилбороновую кислоту на соответствующую арил-бороновую кислоту в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 14

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
758		3.79 С	580.2	Н
759		3.77 С	580.2	Н
760		2.37 А	575.2	Н
761		2.37 А	575.2	Н

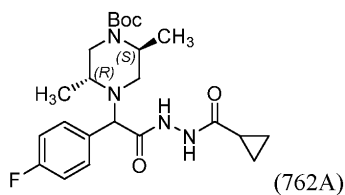
Примеры 762 и 763.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 762А.

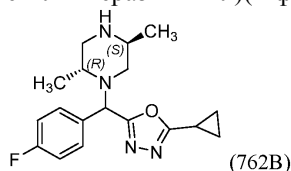
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (0.4 г, 1.1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (0.83 г, 2.2 ммоль), DIPEA (0.58 мл, 3.27 ммоль) и циклопропанкарбогидразид (0.11 г, 1.1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления DMF и промывали водой (2×10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, затем концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения в виде клейкой жидкости. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10% MeOH в DCM. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 46.0% выход). ЖХ-МС: m/z, 449.3 (M+H); время удерживания 1.60-1.62 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 762В.

2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.13 г, 0.29 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли фосфорилхлорид (0.03 мл, 0.348 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения, 2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазола (130 мг, 54.3% выход), в виде клейкой жидкости. ЖХ-МС: m/z, 331.2 (M+H); время удерживания 2.28 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 762 и 763.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

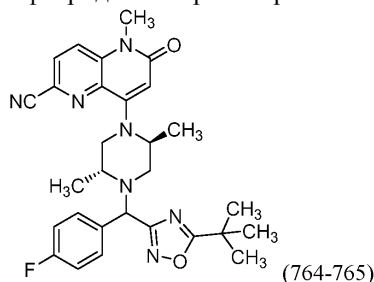
К перемешанному раствору 2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазола (119 мг, 0.36 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бикарбонат натрия (91 мг, 1.08 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения в виде клейкой жидкости. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на 12 г колонке с силикагелем, элюируя 10% MeOH в DCM. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила в виде коричневой клейкой жидкости. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ. (Метод хиральной ВЭЖХ: колонка - INERTSIL ODS (250×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 0-100% В за 18 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 18 мл/мин). Фракции, содержащие Пример 762, концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли смесью EtOH/вода (1:5) и лиофилизировали с получением примера 762 (7.0 мг, 3.76% выход); ЖХ-МС: m/z, 514.2 (M+H); время удерживания 2.99 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 98% вода:2% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 2% вода:98% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Гц, 1H), 8.06 (d,

$J=8.5$ Гц, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 8H), 1.00-0.97 (m, 2H).

Фракции, содержащие Пример 763, концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли смесью EtOH/вода (1:5) и лиофилизировали с получением примера 763 (6.4 мг, 3.39% выход); ЖХ-МС: m/z , 514.2 (M+H); время удерживания 2.98 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 98% вода:2% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 2% вода:98% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 8.06 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8$, 5.3 Гц, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.60 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.22 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.13 (dd, $J=8.0$, 2.5 Гц, 2H), 1.03 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H).

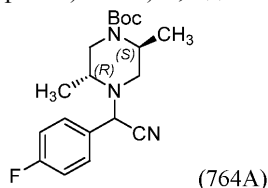
Примеры 764 и 765.

8-((2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 764A.

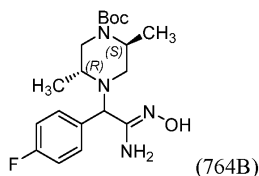
трет-бутил (2S,5R)-4-(циано(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2.3 ммоль) и 4-фторбензальдегида (290 мг, 2.3 ммоль) в ацетонитриле (5.0 мл) добавляли триметилсилил цианид (0.31 мл, 2.3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением желтой жидкости. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10% этилацетата в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(циано(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 67.9% выход). ЖХ-МС: m/z , 348.2 (M+H); время удерживания 2.07 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 764B.

трет-бутил (2S,5R)-4-((Z)-2-амино-1-(4-фторфенил)-2-(гидроксиимино)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

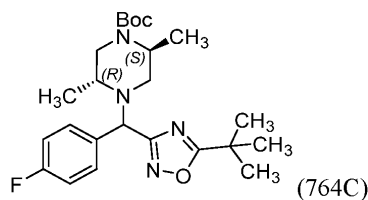


К смеси трет-бутил (2S,5R)-4-(циано(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1.44 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли гидроксилламин (0.13 мл, 2.16 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г) с использованием 0-100% EtOAc/петролейный эфир как элюент. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((E)-2-амино-1-(4-фторфенил)-2-(гидроксиимино)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 73.1% выход). ЖХ-МС: m/z , 381.3 (M+H); время удерживания 1.60 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7

мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 764С.

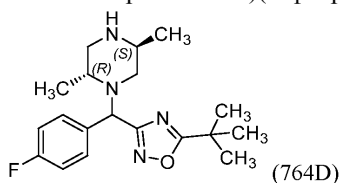
трет-бутил (2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((Z)-2-амино-1-(4-фторфенил)-2-(гидроксиимино)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.26 ммоль), DIPEA (0.14 мл, 0.8 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли пивалоилхлорид (47.5 мг, 0.39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением, растворяли в DCM (100 мл), промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 (20 мл), водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г) с использованием 0-100% EtOAc/петролейный эфир как элюент. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 68% выход). ЖХ-МС: m/z , 447.3 (M+H); время удерживания 2.05 и 2.08 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 764D.

5-(трет-бутил)-3-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.18 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0.18 мл, 2.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. DCM (5 мл) и смесь снова концентрировали с помощью роторного испарителя. Неочищенное вещество высушивали под вакуумом с получением 5-(трет-бутил)-3-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазола (41 мг, 0.16 ммоль, 66% выход) в виде соли TFA. ЖХ-МС: m/z , 347.2 (M+H); время удерживания 1.12 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 764 и 765.

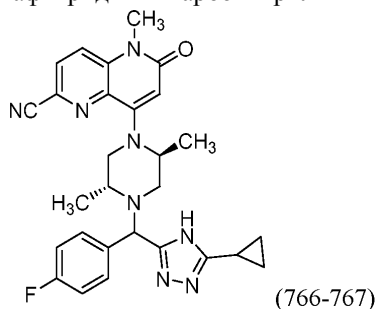
8-((2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 5-(трет-бутил)-3-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазола (41.6 мг, 0.12 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (40 мг, 0.120 ммоль), бикарбонат натрия (30.3 мг, 0.36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г) с использованием 0-10% MeOH/ CHCl_3 как элюент. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением диастереомерной смеси, 8-((2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующим хиральным разделением. Метод хирального разделения: колонка - Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% TFA в метаноле, скорость потока: 1.0 мл/мин.

Пример 764: (1 мг, 1.6% выход); ЖХ-МС: m/z , 530.2 (M+H); время удерживания 2.35 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, $J=6.2, 8.4$ Гц, 2H), 7.23 (t, $J=8.9$ Гц, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.56 (br dd, $J=2.0, 3.4$ Гц, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (br d, $J=0.7$ Гц, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28-1.14 (m, 3H), 1.04 (d, $J=6.6$ Гц, 3H). Пример 765: (1 мг, 1.6% выход); ЖХ-МС: m/z , 530.2 (M+H); время удерживания 2.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16-8.12 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.21-1.09 (m, 6H).

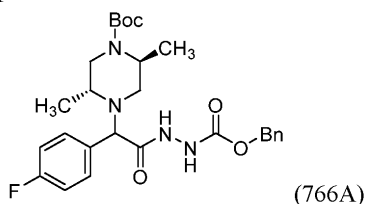
Примеры 766 и 767.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 766А.

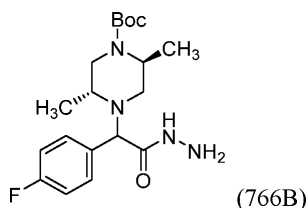
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропил(имино)метил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (600 мг, 1.64 ммоль) в EtOAc (4 мл) добавляли бензилгидразинкарбоксилат (272 мг, 1.64 ммоль), Et₃N (0.46 мл, 3.27 ммоль) с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (1250 мг, 1.97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), промывали водой и рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-бензилокси)карбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 83% выход). ЖХ-МС: m/z , 515.4 (M+H); время удерживания 1.89 & 1.92 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 766В.

трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидразинил-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

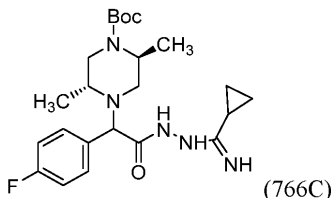


К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-((бензилокси)карбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1.56 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли Pd-C (10% на угле) (83 мг, 0.78 ммоль) и гидрировали, используя баллонный водород при давлении ~1 атм в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали избытком

EtOH, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидразинил-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1.10 ммоль, 71.0% выход). ЖХ-МС: m/z, 381.3 (M+H); время удерживания 1.47 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 766С.

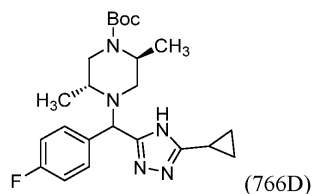
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропил(имино)метил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору метил циклопропанкарбимидата, HCl (125 мг, 0.92 ммоль) в бензоле (5 мл) добавляли Et₃N (0.36 мл, 2.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат добавляли к трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидразинил-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилату (350 мг, 0.92 ммоль) и нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 12 г колонке с силикагелем и элюируя 5% MeOH/CHCl₃ с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропил(имино)метил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 48.6% выход). ЖХ-МС: m/z, 448.3 (M+H); время удерживания 1.46 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 766D.

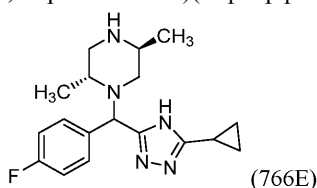
трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



В круглодонной колбе трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропил(имино)метил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0.45 ммоль) нагревали при 180°C в течение 2-5 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 12 г колонке с силикагелем и элюируя 3% MeOH/CHCl₃. Фракции концентрировали с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 52.1% выход). ЖХ-МС: m/z, 430.3 (M+H); время удерживания 1.73 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 766Е.

(2R,5S)-1-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.18 мл, 2.33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением

(2R,5S)-1-((5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, соль TFA (70 мг, 73.0% выход). ЖХ-МС: m/z , 330.1 (M+H); время удерживания 0.80 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 766 и 767.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

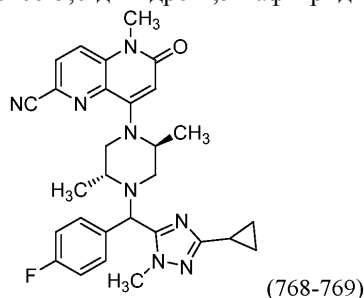
К перемешанному раствору (2R,5S)-1-((5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, соль TFA (70 мг, 0.21 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.15 мл, 0.85 ммоль) и перемешивали в течение 2-5 мин при комнатной температуре, затем добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-илтрифторметансульфонат (70.8 мг, 0.212 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью SFC. Колонка - Whelk (R,R) (250×21) мм, 5 мкм, % CO₂: 65%, % сорбент: 35% ацетонитрил:MeOH (50:50), общая скорость потока: 80.0 г/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 30°C, УФ: 225 нм.

Пример 766: (4.3 мг, 4.13% выход); ЖХ-МС: m/z , 513.2 (M+H); время удерживания 1.67 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.62 (dd, J=5.7, 8.4 Гц, 2H), 7.13 (t, J=8.7 Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.42 (br d, J=2.2 Гц, 1H), 3.57-3.48 (m, 5H), 3.42 (br s, 1H), 2.93 (br dd, J=3.1, 6.0 Гц, 1H), 2.82 (br dd, J=3.4, 11.5 Гц, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.11 (dd, J=6.6, 12.5 Гц, 6H), 0.92 (br dd, J=2.2, 8.3 Гц, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

Пример 767: (4.5 мг, 4.13% выход); ЖХ-МС: m/z , 513.2 (M+H); время удерживания 1.66 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13.62-13.16 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.67 (dd, J=5.9, 8.3 Гц, 2H), 7.17 (br t, J=8.8 Гц, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.57-4.34 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.01 (d, J=6.6 Гц, 2H), 0.96-0.70 (m, 4H).

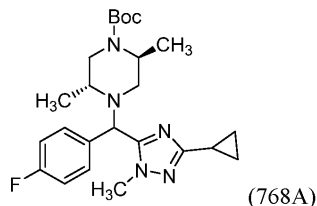
Примеры 768 и 769.

8-((2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 768A.

трет-бутил (2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



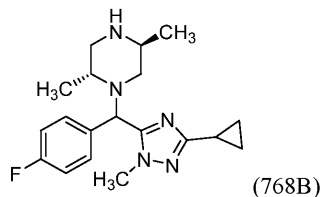
К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (300 мг, 0.82 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли циклопропанкарбосимидид, HCl (148 мг, 1.23 ммоль), DIPEA (0.57 мл, 3.27 ммоль) с последующим добавлением HATU (342 мг, 0.90 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Метилгидразин сульфат (130 мг, 0.9 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали

EtOAc (2×50 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 12 г колонке с силикагелем и элюируя 35% EtOAc в петролейном эфире. Целевые фракции концентрировали с получением трет-бутил

(2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 33.0% выход). ЖХ-МС: m/z, 444 (M+H); время удерживания 1.93 & 1.97 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 768В.

(2R,5S)-1-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.27 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.52 мг, 6.76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением

(2R,5S)-1-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, TFA. ЖХ-МС: m/z, 344 (M+H); время удерживания 0.88 & 0.96 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 768 и 769.

8-((2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

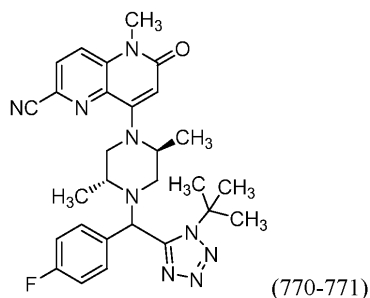
К перемешанному раствору (2R,5S)-1-((3-циклопропил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина (100 мг, 0.29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.26 мл, 1.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Далее добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (146 мг, 0.44 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод ВЭЖХ: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-35% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C).

Пример 768: (28 мг, 17.7% выход); ЖХ-МС: m/z, 527.2 (M+H); время удерживания 1.86 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, J=5.6, 8.3 Гц, 2H), 7.26 (br t, J=8.6 Гц, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.13 (br d, J=5.4 Гц, 3H), 0.90 (dd, J=3.4, 8.3 Гц, 2H), 0.85-0.67 (m, 2H). Пик одного протона закрыт пиком остаточного растворителя.

Пример 769: (16 мг, 10.3% выход); ЖХ-МС: m/z, 527.3 (M+H); время удерживания 1.61 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 0.1% TFA; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 0.1% TFA; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.66 (dd, J=5.5, 8.4 Гц, 2H), 7.22 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H).

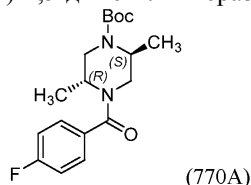
Примеры 770 и 771.

8-((2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 770A.

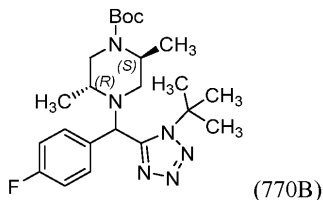
трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 4-фторбензойной кислоты (0.98 г, 7 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TEA (1.95 мл, 14.0 ммоль), BOP (2.06 г, 4.67 ммоль) и трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1.0 г, 4.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г колонка с силикагелем, элюируя 25-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.1 г, 70.1% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z, 337.2 (M+H); время удерживания 1.95 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 770B.

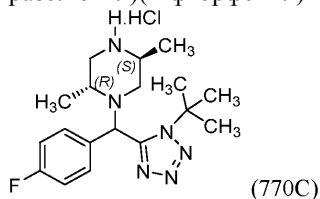
трет-бутил (2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 1.040 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли карбонил хлорбис(трифенилфосфин)иридия (I) (40.6 мг, 0.05 ммоль), АсОН (0.119 мл, 2.08 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (0.4 мл, 2.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 мин, и добавляли трет-бутилизотиоцианид (173 мг, 2.08 ммоль) и TMS-N₃ (0.28 мл, 2.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (12 г колонка с силикагелем, элюируя 15-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил(2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 43.0% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z, 447.2 (M+H); время удерживания 2.30 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: +2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 770C.

((2R,5S)-1-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин, соль HCl



К раствору трет-бутил(2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.45 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0.11 мл, 0.45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли

под пониженным давлением с получением (2R,5S)-1-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (85 мг, 54.8% выход) в виде диастереомерной смеси; ЖХ-МС: m/z, 347.2 (M+H); время удерживания 1.10 и 1.20 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин -100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

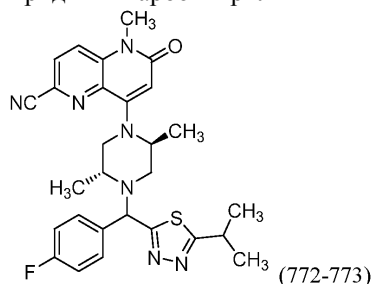
Примеры 770 и 771.

8-((2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору (2R,5S)-1-((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазина, HCl (100 мг, 0.29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.050 мл, 0.289 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (96 мг, 0.29 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка -Cellulose-4 (250×21.2) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением Пика 1 (Пример 770) и Пика 2 (Пример 771). Пример 770: (4.9 мг, 3.05% выход); ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 1.99 мин. Условия ЖХ-МС: колонка - Waters XBridge ВЕН C18 XP (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.6 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.23 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (br s., 1H), 3.61-3.47 (m, 4H), 3.17 (d, J=6.8 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=11.9, 3.3 Гц, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.6 Гц, 3H). Пример 771: (3.1 мг, 1.926% выход); ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 1.99 мин. Условия ЖХ-МС: колонка - Waters XBridge ВЕН C18 XP (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (br d, J=9.3 Гц, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.64 (br t, J=6.5 Гц, 2H), 7.22 (br t, J=8.3 Гц, 2H), 5.95-6.02 (m, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.49-3.49 (m, 1H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.08 (br d, J=6.6 Гц, 3H), 0.93 (br d, J=6.1 Гц, 3H).

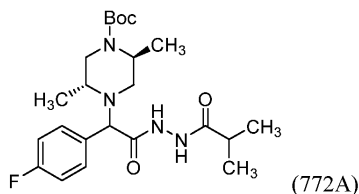
Примеры 772 и 773.

8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 772A.

трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(2-изобутирилгидразинил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

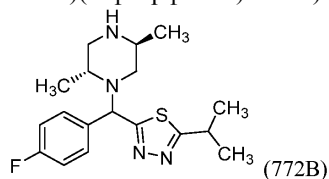


К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (500 мг, 1.37 ммоль) в EtOAc (6 мл) добавляли изобутирогидразид (139 мг, 1.36 ммоль), Et₃N (0.38 мл, 2.73 ммоль) с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (1042 мг, 1.64 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(2-изобутирилгидразинил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.55 г, 1.22 ммоль, 89% выход). ЖХ-МС: m/z, 451.5 (M+H); время удерживания 1.64 мин.

(Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 772В.

2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(2-изобутирилгидразинил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1.33 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли реагент Лавессона (539 мг, 1.33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 12 г колонке с силикагелем и элюируя 35% EtOAc/петролейный эфир. Целевые фракции концентрировали с получением 2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазола (200 мг, 21.5% выход). ЖХ-МС: m/z, 349.5 (M+H); время удерживания 0.95 и 1.1 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

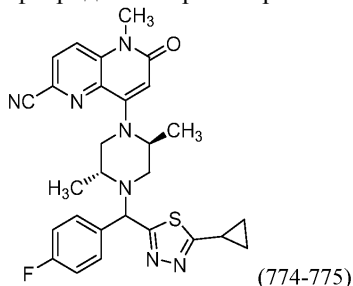
Пример 772 и 773: 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил К перемешанному раствору 2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазола (100 мг, 0.29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.25 мл, 1.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Далее добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-илтрифторметансульфонат (96 мг, 0.29 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Метод: колонка - YMC EXRS (250×19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А = 10 мМ бикарбонат аммония в воде pH 9.5; подвижная фаза В = ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; градиент (Т/% В): 0/50, 2/60, 15/75).

Пример 772: (4 мг, 2.5% выход); ЖХ-МС: m/z, 532 (M+H); время удерживания 3.26 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27 (t, J=8.1 Гц, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 9H), 1.05 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 773: (6 мг, 3.81% выход); ЖХ-МС: m/z, 532 (M+H); время удерживания 3.27 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=5.5, 8.7 Гц, 2H), 7.25 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 7H), 1.28-1.16 (m, 6H).

Примеры 774 и 775.

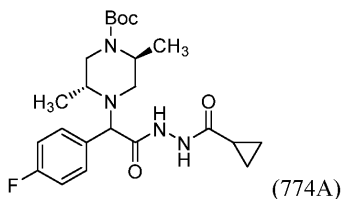
8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 774А.

трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-

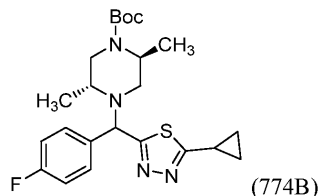
диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (300 мг, 0.82 ммоль) в EtOAc (6 мл) добавляли циклопропанкарбогидразид (90 мг, 0.901 ммоль), Et₃N (0.23 мл, 1.64 ммоль) с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (391 мг, 1.23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 54.5% выход). ЖХ-МС: m/z, 449.4 (M+H); время удерживания 1.62 и 1.64 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 774В.

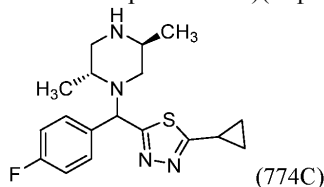
трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(2-(циклопропанкарбонил)гидразинил)-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0.67 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли реагент Лавессона (271 мг, 0.67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 12 г колонку с силикагелем и элюируя 35% EtOAc в петролейном эфире. Целевые фракции концентрировали с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 43.5% выход). ЖХ-МС: m/z, 441.3 (M+H); время удерживания 2.18 и 2.22 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 774С.

2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-тиадиазол



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0.29 ммоль) в EtOAc (3 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане) (0.73 мл, 2.9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением 2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-тиадиазола (80 мг, 79% выход). ЖХ-МС: m/z, 347.1 (M+H); время удерживания 0.90 и 1.1 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 774 и 775.

8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

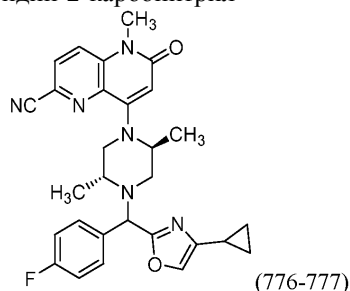
К перемешанному раствору 2-циклопропил-5-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,3,4-тиадиазола (100 мг, 0.29 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.202 мл, 1.155 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Далее добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (115 мг, 0.35 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения с получением примера 774 (2 мг, 1.308% выход) и примера 775 (1 мг, 0.65% выход).

Пример 774: ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 1.98 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.63 (dd, J=5.6, 8.8 Гц, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.89 (d, J=7.3 Гц, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 1.19-1.11 (m, 4H), 1.04 (d, J=6.6 Гц, 2H).

Пример 775: ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 2.02 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.69 (br dd, J=2.1, 12.1 Гц, 1H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.87 (dd, J=3.1, 11.4 Гц, 1H), 2.46 (d, J=3.4 Гц, 1H), 2.28 (br d, J=10.8 Гц, 1H), 1.27-1.15 (m, 8H), 1.03-0.97 (m, 2H).

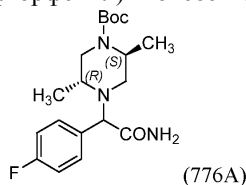
Примеры 776 и 777.

8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 776A.

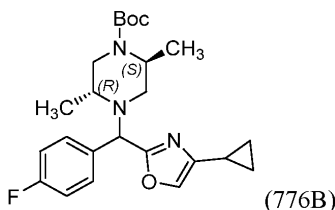
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-амино-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (400 мг, 1.1 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли TEA (0.46 мл, 3.27 ммоль) и этилхлорформат (0.16 мл, 1.64 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее добавляли гидроксид аммония (0.21 мл, 5.46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и выпаривали досуха с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-амино-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 19.3%). ЖХ-МС: m/z, 366.5 (M+H); время удерживания 1.57 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC ВЕН C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 776B.

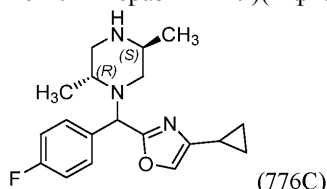
трет-бутил (2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



Смесь 2-бром-1-циклопропилэтан-1-она (161 мг, 0.99 ммоль), трет-бутил (2S,5R)-4-(2-амино-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0.82 ммоль) и трифторметансульфонат серебра (264 мг, 1.03 ммоль) в этилацетате (4 мл) нагревали до 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через воронку с фильтром Шотта. Добавляли воду, и смесь дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 24.9% выход). ЖХ-МС: m/z, 330.2 (M-Boc); время удерживания 1.57 мин. Метод: ЖХ колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å (20×4.0 мм) Mercury MS TM, подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q, подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле, скорость потока: 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 776C.

4-циклопропил-2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)оксазол, HCl



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0.93 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (0.28 мл, 9.31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением 4-циклопропил-2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)оксазола, HCl (280 мг, 18.1% выход). ЖХ-МС: m/z, 330.1 (M+H); время удерживания 1.31 мин. Метод: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония, скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 776 и 777.

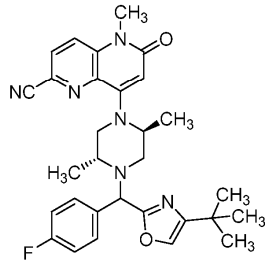
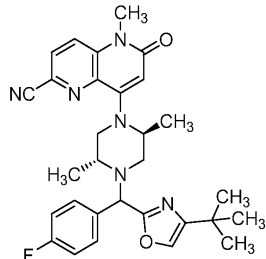
8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 4-циклопропил-2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)оксазола, HCl (300 мг, 0.82 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.43 мл, 2.46 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (328 мг, 0.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. ЖХ-МС сырого вещества показала образование продукта. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод: колонка - CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле) с получением примеров 776 и 777. Пример 776 (8.1 мг, 1.9% выход); ЖХ-МС: m/z, 513.2 (M+H); время удерживания 2.188 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (dd, J=5.7, 8.4 Гц, 2H), 7.21 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 (td, J=2.5, 3.8 Гц, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.86 (dd, J=3.4, 11.7 Гц, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.17 (dd, J=1.5, 12.0 Гц, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.15 (dd, J=6.6, 12.5 Гц, 6H), 0.88-0.76 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H).

Пример 777 (3.4 мг, 2.2% выход); ЖХ-МС: m/z, 513.2 (M+H); время удерживания 2.19 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21-8.11 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dd, J=5.9, 8.1 Гц, 2H), 7.23 (t, J=8.7 Гц, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.54 (br d, J=2.7 Гц, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.63 (br d, J=13.0 Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (br dd, J=2.3, 12.1 Гц, 1H), 3.05 (br dd, J=2.7, 11.2 Гц, 1H), 2.94 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 2.00 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 1.22 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.03 (dd, J=6.2, 11.6 Гц, 3H), 0.81 (br d, J=8.1 Гц, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).

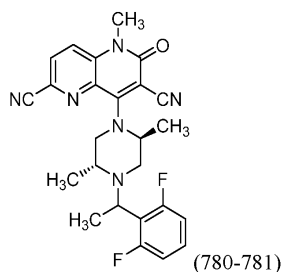
Соединения в табл. 15 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 776 и 777, заменяя 2-бром-1-циклопропилэтан-1-он на соответствующие ацилбромиды в последовательности синтеза. Когда в процессе синтеза образовывалась смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась

Таблица 15

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+N	Сtereo химия
778		2.39 A	529.3	H
779		2.39 A	529.3	H

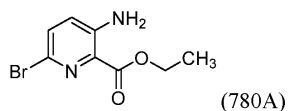
Примеры 780 и 781.

8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



Промежуточное соединение 780А.

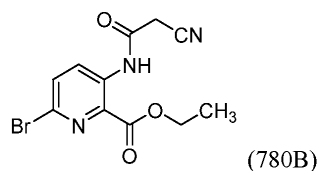
Этил 3-амино-6-бромпиколинат



К суспензии этил 3-аминопиколината (12.0 г, 72.2 ммоль) в воде (54 мл) добавляли серную кислоту (3.9 мл, 72.2 ммоль) и уксусную кислоту (4.1 мл, 72.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Далее медленно добавляли бром (3.72 мл, 72.2 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) через капельную воронку в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (500 мл). Реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера с получением этил 3-амино-6-бромпиколината (12.9 г, 47.4 ммоль, 65.6% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 247.1 (M+2); время удерживания 1.18 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин).

Промежуточное соединение 780В.

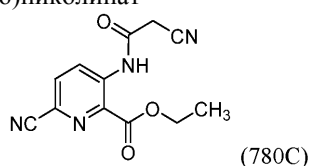
Этил 6-бром-3-(2-цианоацетамидо) пиколинат



К перемешанному раствору этил 3-амино-6-бромпиколината (2.0 г, 8.16 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 2-цианоуксусную кислоту (1.39 г, 16.32 ммоль) и ТЕА (2.84 мл, 20.4 ммоль) с последующим добавлением 1-пропанфосфонового ангидрида (10.8 мл, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь останавливали водой (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин с получением твердого вещества, которое фильтровали через воронку Бюхнера с получением этил 6-бром-3-(2-цианоацетида)пиколината (2.45 г, 7.85 ммоль, 96% выход) в виде желтого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z , 314.0 (M+2); время удерживания 2.023 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин).

Промежуточное соединение 780С.

этил 6-циано-3-(2-цианоацетида)пиколинат

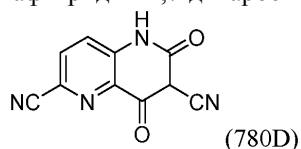


К перемешанному раствору этил 6-бром-3-(2-цианоацетида)пиколината (200 мг, 0.64 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли цинк (8.38 мг, 0.128 ммоль) и цианид цинка (150 мг, 1.28 ммоль) в атмосфере азота. Продувание азотом продолжали в течение 3 мин и добавляли dppf (21.3 мг, 0.04 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (58.7 мг, 0.06 ммоль). Продолжали продувание азотом в течение еще 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали раствором рассола (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением.

Сырое соединение очищали с помощью колонки с силикагелем (12 г, элюируя 34%-39% этилацетат/петролейный эфир) с получением этил 6-циано-3-(2-цианоацетида)пиколината (70 мг, 0.271 ммоль, 42.3% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 257.2 (M-H); время удерживания 1.10 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин).

Промежуточное соединение 780D.

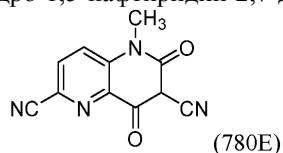
6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору этил 6-циано-3-(2-цианоацетида)пиколината (70 мг, 0.27 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триметиламин (0.11 мл, 0.81 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Далее добавляли 10% этилацетат в гексане. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и фильтровали через воронку Бюхнера с получением 6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (54 мг, 0.26 ммоль, 94% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 211.1 (M-H); время удерживания 0.41 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95), буфер: 10 mM ацетат аммония; градиент: 20-100% В за 2.0 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин).

Промежуточное соединение 780Е.

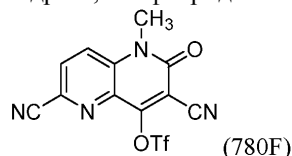
5-метил-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



К перемешанному раствору 6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (50 мг, 0.24 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (28.3 мг, 0.71 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли метилиодид (0.05 мл, 0.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Реакционную смесь останавливали водой (10 мл) и подкисляли 1.5н. HCl до pH ~6 при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин с получением твердого остатка, который фильтровали через воронку Бюхнера с получением 5-метил-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (20 мг, 0.088 ммоль, 37.5% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 225.0 (M-H); время удерживания 1.30 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX- XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:02); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин).

Промежуточное соединение 780F.

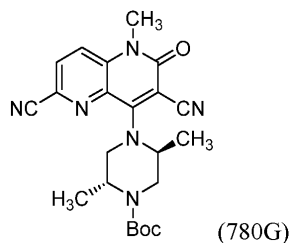
3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



К перемешанному раствору 5-метил-6,8-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила (0.3 г, 1.33 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TEA (0.56 мл, 3.9 ммоль) и DMAP (0.02 г, 0.14 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0.45 мл, 2.7 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1.5 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.32 г, 67.3%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8.06-8.03 (d, 1H), 7.95-7.92 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

Промежуточное соединение 780G.

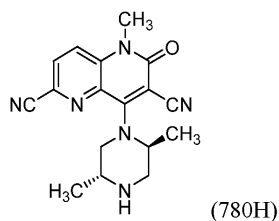
трет-бутил (2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (126 мг, 0.59 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.2 мл, 1.17 ммоль) и 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (140 мг, 0.39 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (24 г, элюируя 100-80% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.24 ммоль, 61.8% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 423.0 (M+H); время удерживания 1.58 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 780H.

8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.19 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (80 мг, 0.115 ммоль, 61.0% выход) в виде смолы. ЖХ-МС: m/z , 323.3 (M+H); время удерживания 0.59 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 780 и 781.

8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил.

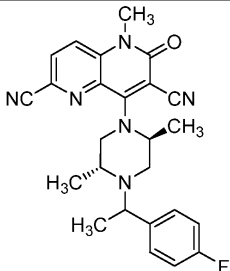
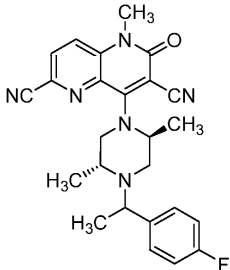
К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрила, TFA (60 мг, 0.19 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.1 мл, 0.6 ммоль) с последующим добавлением 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензола (61.7 мг, 0.28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ: колонка - DAD 1: Bridge Phenyl (250×4.6 мм) 5 мкм, DAD-2: Inersil ODS (250×4.6 мм) 5 мкм ID, 5 мкм), подвижная фаза 10 мМ ацетат аммония в воде pH: 4.5, MeOH:ацетонитрил: 50: 50 А-0.1% DEA в ацетонитриле, подвижная фаза В-0.1% DEA в MeOH, % В-0/70, 20/100; скорость потока: 2 мл/мин) с получением примеров 780 и 781.

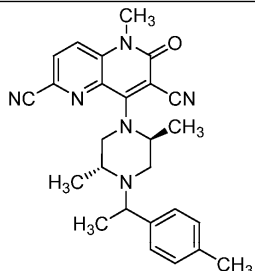
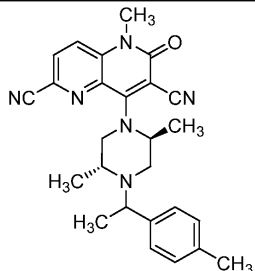
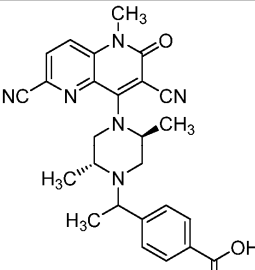
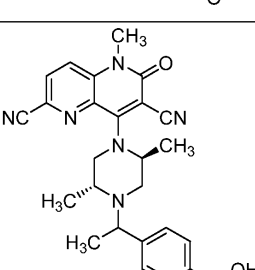
Пример 780: (8.9 мг, 10.23% выход); ЖХ-МС: m/z , 463.2 (M+H); время удерживания 2.349 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.32-8.22 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 4.84 (br. s., 1H), 4.15 (q, $J=6.5$ Гц, 1H), 3.96 (dd, $J=3.5, 12.5$ Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.45 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.36 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.90 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), пик одного протона слит с пиком остаточной воды.

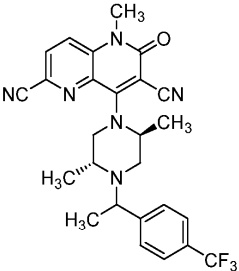
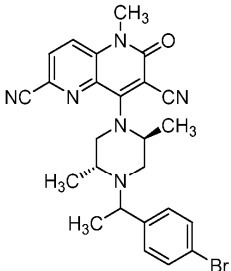
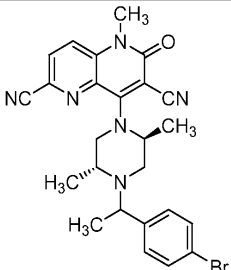
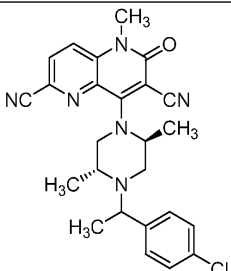
Пример 781: (8.9 мг, 10.23% выход); ЖХ-МС: m/z , 463.2 (M+H); время удерживания 2.383 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.31-8.23 (m, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 5H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 3H).

Примеры в табл. 16 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 780 и 781, заменяя 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензол на соответствующие α -метилбензилбромиды в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

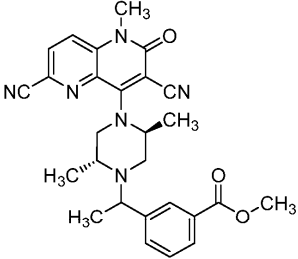
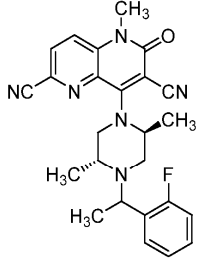
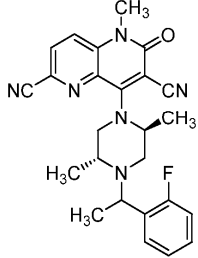
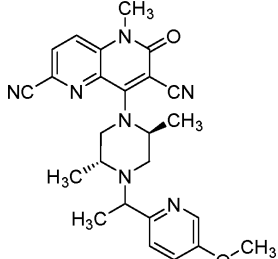
Таблица 16

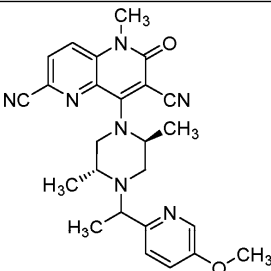
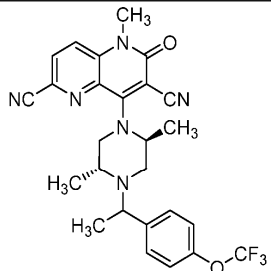
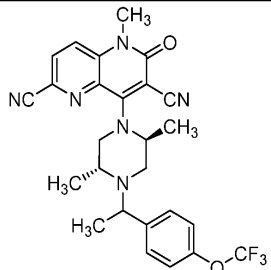
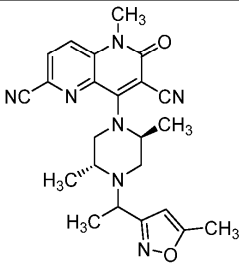
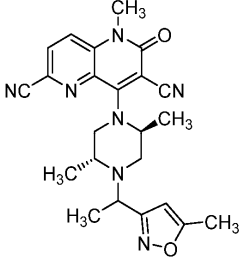
При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+N	Стере химия
782		2.24 A	445.3	H
783		2.24 A	445.3	H

784		2.37 A	441.3	H
785		2.36 A	441.3	H
786		1.22 A	471.2	H
787		1.21 A	471.2	H

788		2.4 A	495.2	H
789		2.40 A	505.1	H
790		2.40 A	505.1	H
791		2.41 A	461.2	H

792		2.4 A	461.2	H
793		2.11 A	485.2	H
794		2.10 A	485.2	H
795		2.14 A	485.2	H

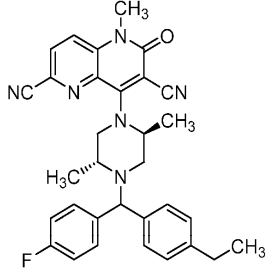
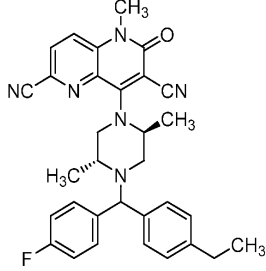
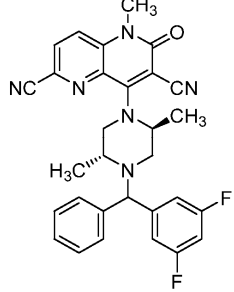
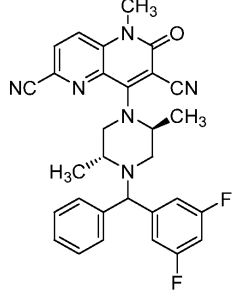
796		2.14 A	485.2	H
797		2.24 A	445.2	H
798		2.22 A	445.2	H
799		1.73 A	458.2	H

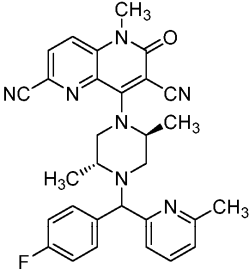
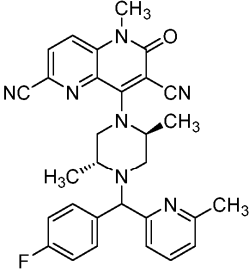
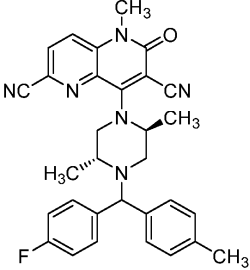
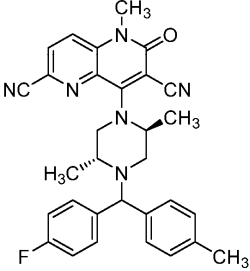
800		1.14 T	458.2	H
801		2.43 A	511.2	H
802		2.43 A	511.2	H
803		1.75 A	432.2	H
804		1.75 A	432.2	H

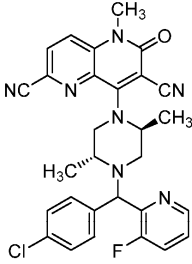
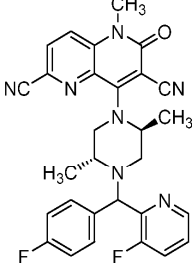
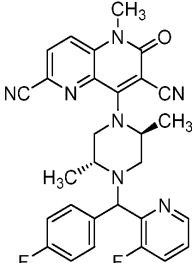
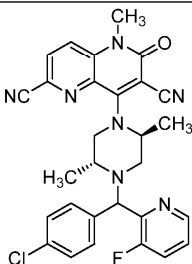
Примеры в табл. 17 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 780 и 781, заменяя 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензол на соответствующие бенз-гидрилхлориды/бромиды в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

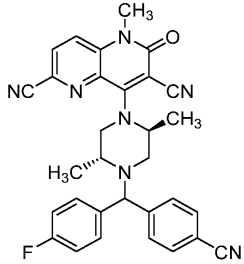
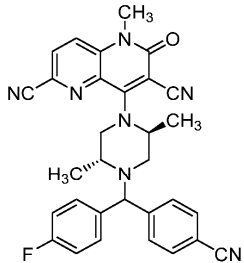
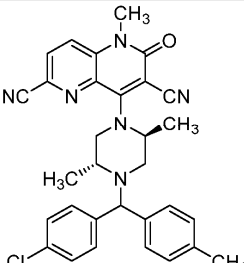
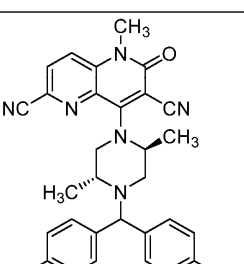
Таблица 17

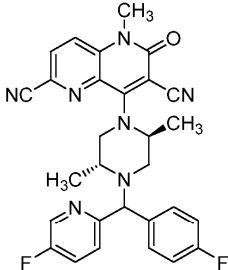
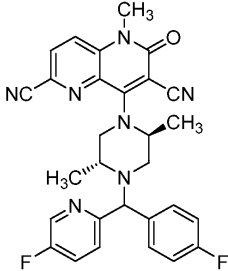
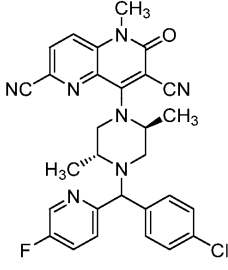
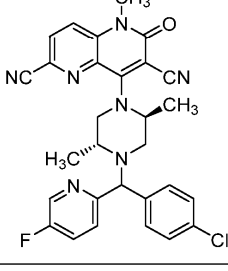
При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стерео химия
805		2.78 A	557.2	H
806		2.56 A	517.3	H
807		2.34 A	507.3	H
808		2.35 A	507.2	H
809		2.52 A	535.3	H
810		2.51 A	535.3	H

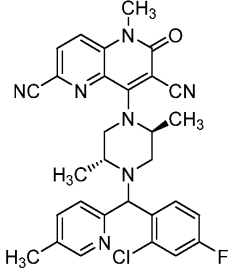
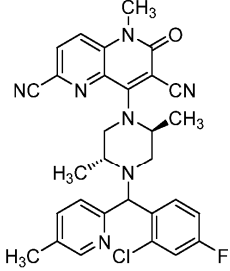
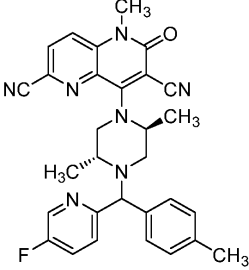
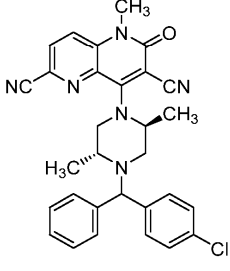
811		2.56 A	535.3	H
812		2.1 A	535.3	H
813		2.37 A	525.3	H
814		2.38 A	525.3	H

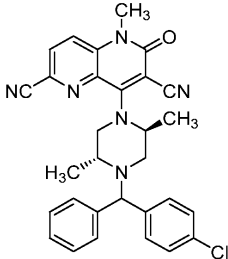
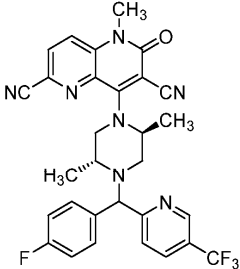
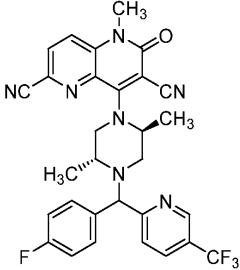
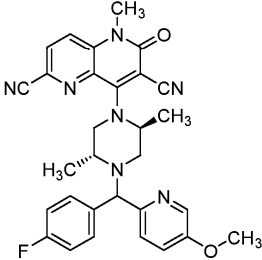
815		2.23 A	522.2	H
816		2.30 A	522.2	H
817		2.45 A	521.3	H
818		2.45 A	521.2	H

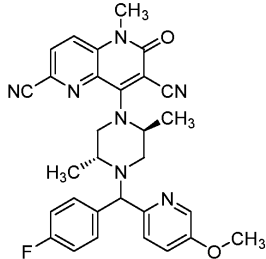
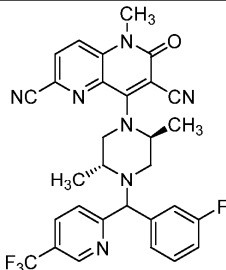
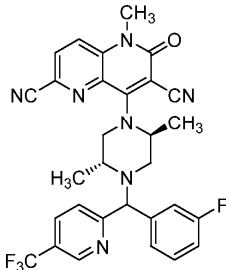
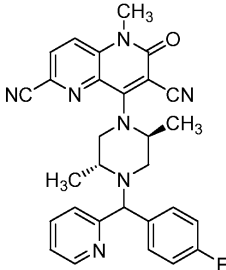
819		2.23 A	542.2	H
820		1.56 A	526.3	H
821		1.46 A	526.3	H
822		2.22 A	542.2	H

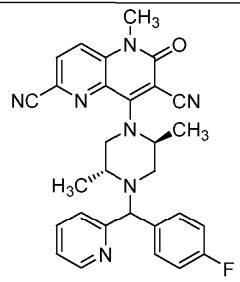
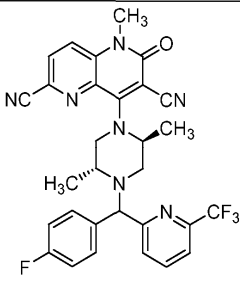
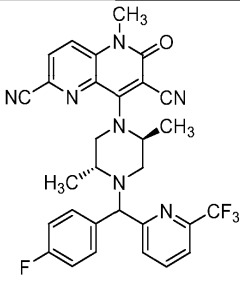
823		2.36 A	532.2	H
824		2.33 A	532.2	H
825		2.62 A	537.3	H
826		2.62 A	537.3	H

827		2.12 A	526.2	H
828		2.13 A	526.2	H
829		2.37 A	542.2	H
830		2.4 A	542.2	H

831		2.2 A	556.2	H
832		2.22 A	556.2	H
833		2.18 A	522.2	H
834		2.47 A	523.2	H

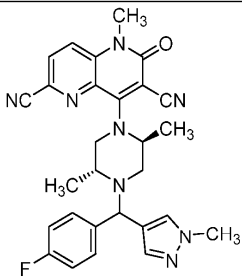
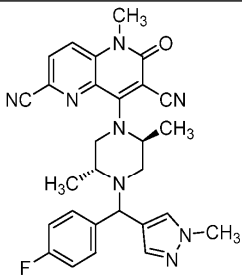
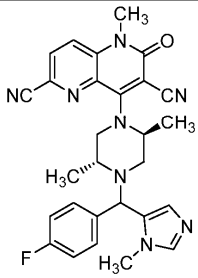
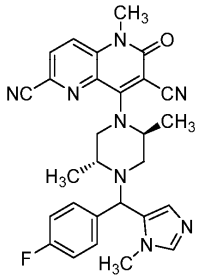
835		2.47 A	523.2	H
836		2.29 A	576.2	H
837		2.3 A	576.2	H
838		2.29 A	537.2	H

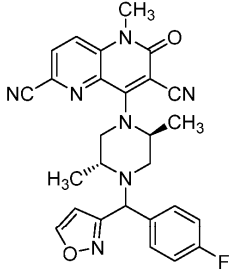
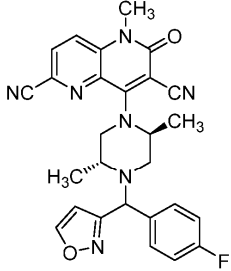
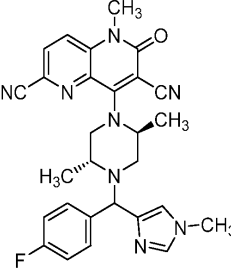
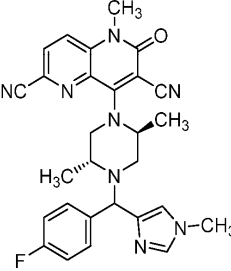
839		1.8 B	537.3	H
840		2.29 A	576.2	H
841		2.30 A	576.2	H
842		1.98 A	508.2	H

843		1.97 A	508.2	H
844		2.29 A	576.2	H
845		2.30 A	576.2	H

Примеры в табл. 18 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 700 и 701, заменяя 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегид на соответствующий гетероциклический альдегид и Промежуточное соединение 780Н в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 18

При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стерео химия
846		1.87 A	511.3	H
847		1.87 A	511.2	H
848		1.70 A	511.2	H
849		1.73 A	511.3	H

850		1.98 A	498.1	H
851		2.00 A	498.2	H
852		1.74 A	511.2	H
853		1.71 A	511.2	H

854		2.01 A	514.1	H
855		2.02 A	514.2	H
856		1.94 A	514.7	H
857		1.94 A	514.1	H
858		1.66 A	554.2	H
859		2.25 A	554.2	H

Примеры в табл. 19 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736, заменяя (Z)-N'-гидроксициклопропан карбоксимидаид на соответствующие амидоксими и Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препара-

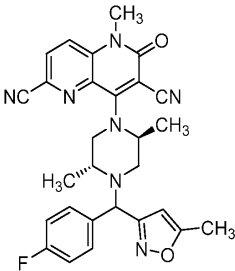
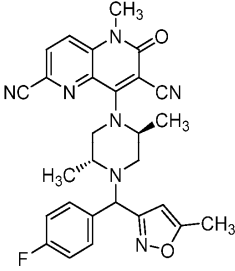
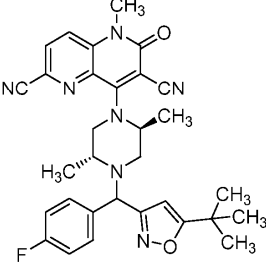
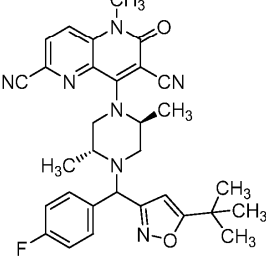
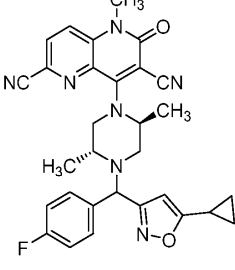
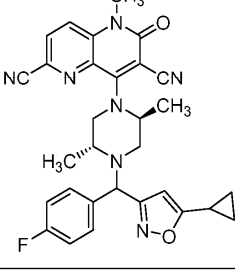
тивную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 19

При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро химия
860		2.18 A	539.2	H
861		2.18 A	539.2	H
862		2.37 A	555.2	H
863		2.37 A	555.2	H

Примеры в табл. 20 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 729 и 730, заменяя 5-циклопропилизоксазол-3-карбоновую кислоту на соответствующую изоксазол-3-карбоновую кислоту и применяя Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

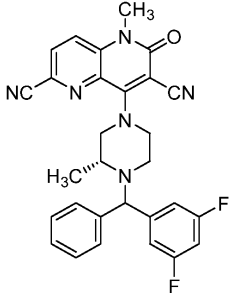
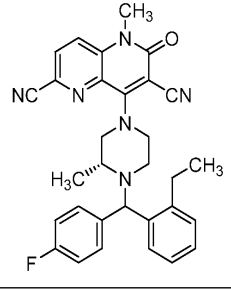
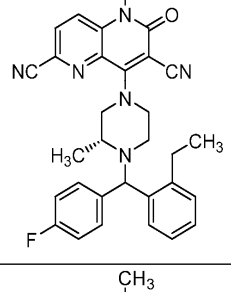
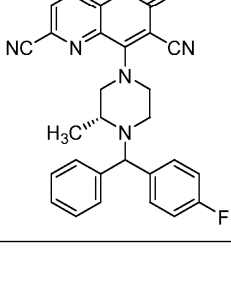
Таблица 20

При мер	Структура	ЖХ-МС RT и	M+H	Стеро химия
No.		Метод		
864		2.07 A	512.2	H
865		2.06 A	512.2	H
866		2.38 A	554.3	H
867		2.39 A	554.2	H
868		2.17 A	538.2	H
869		2.19 A	538.2	H

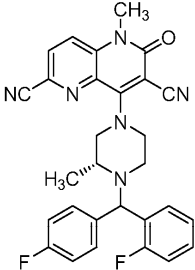
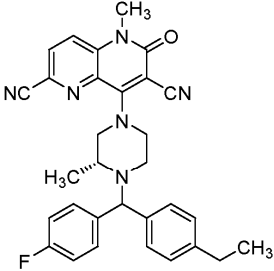
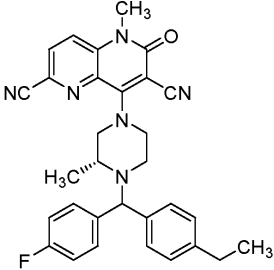
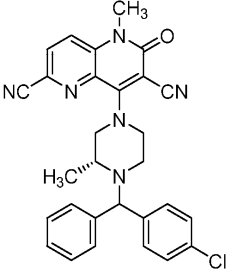
Примеры в табл. 21 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 780 и 781, заменяя 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензол на соответствующий бенз-гидрилхлорид/бромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

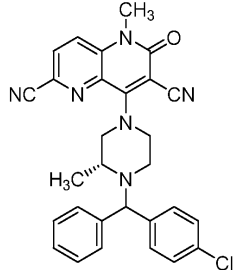
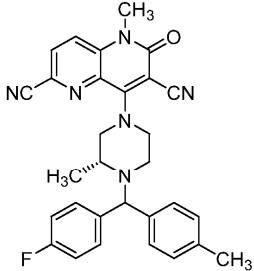
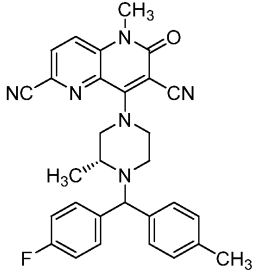
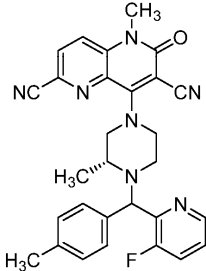
Таблица 21

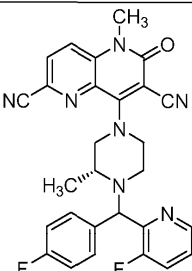
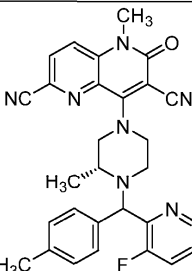
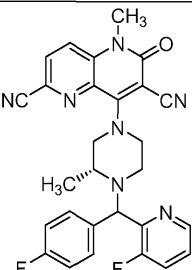
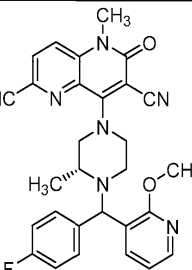
При мер No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро химия
870		2.49 A	503.3	H
871		2.1 A	518.3	H
872		2.24 A	534.3	H
873		2.23 A	534.2	H
874		2.32 A	511.2	D

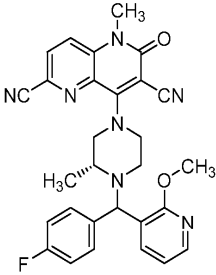
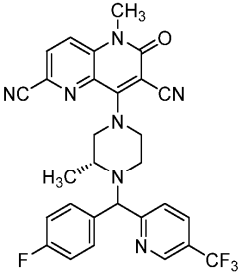
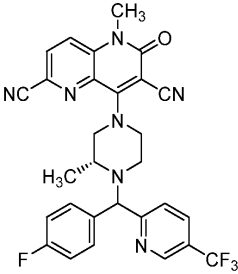
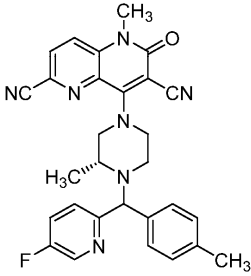
875		2.33 A	511.2	H
876		2.45 A	521.3	H
877		2.45 A	521.3	H
878		2.27 A	493.2	H

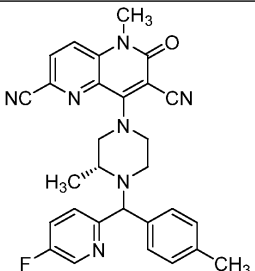
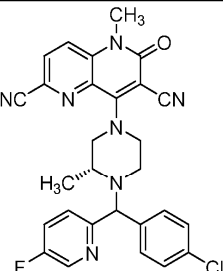
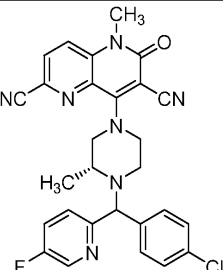
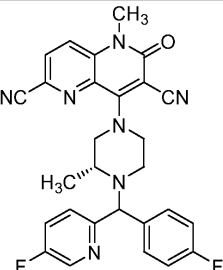
879		2.27 A	493.2	H
880		2.29 A	511.2	H
881		2.28 A	511.2	H
882		2.27 A	511.3	H

883		2.29 A	511.3	H
884		2.49 A	521.3	H
885		2.49 A	521.3	H
886		2.41 A	509.3	H

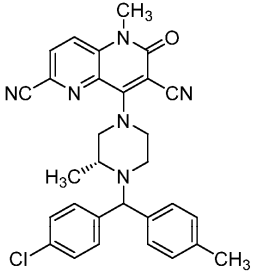
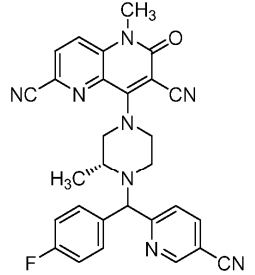
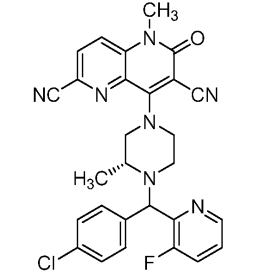
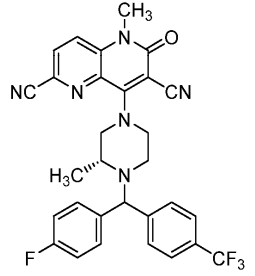
887		2.4 A	509.2	H
888		2.39 A	507.3	H
889		2.39 A	507.3	H
890		2.0 A	508.3	H

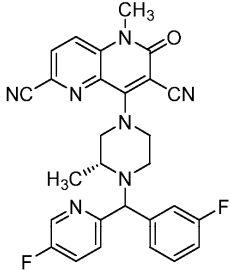
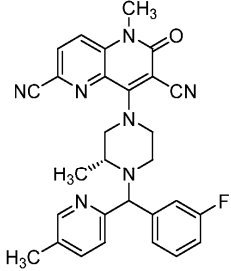
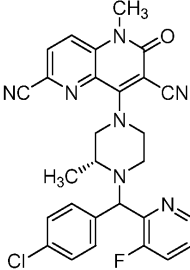
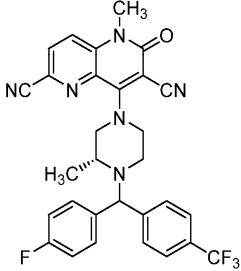
891		1.93 A	512.2	H
892		2.07 A	508.3	H
893		1.36 A	512.3	H
894		2.13 A	524.3	H

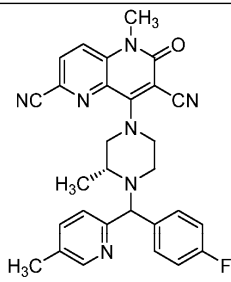
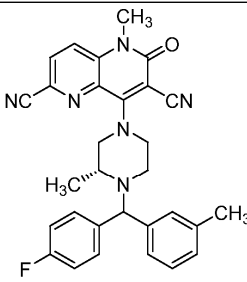
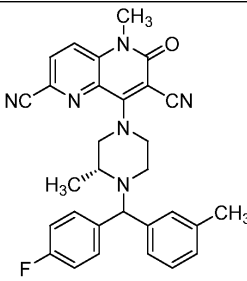
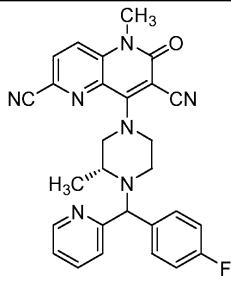
895		2.16 A	524.3	H
896		2.19 A	562.3	H
897		2.22 A	562.2	H
898		2.07 A	508.3	H

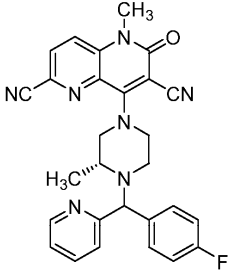
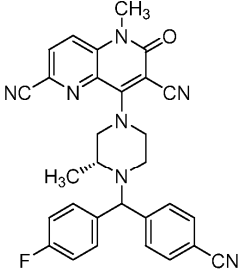
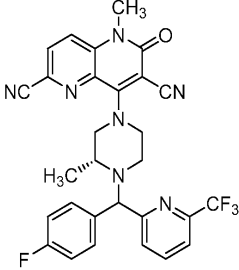
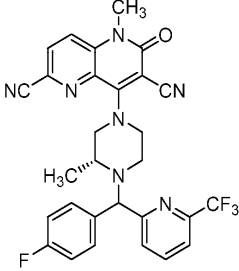
899		2.11 A	508.3	H
900		2.12 A	528.2	H
901		2.17 A	528.2	H
902		1.98 A	512.2	H

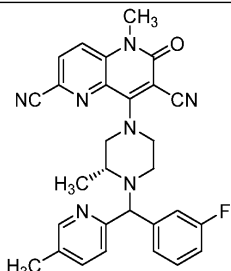
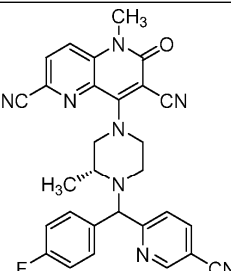
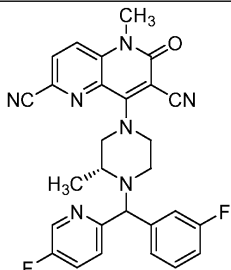
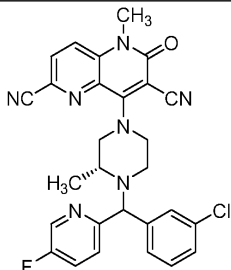
903		2.01 A	512.2	H
904		2.07 A	508.2	H
905		1.99 A	508.2	H
906		2.02 A	508.2	H

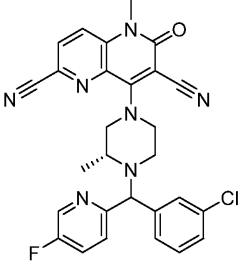
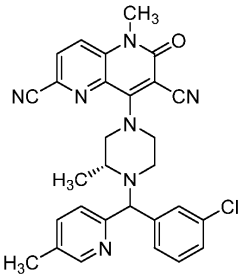
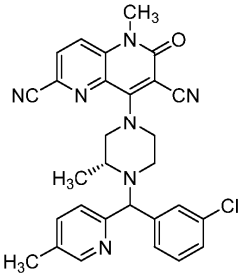
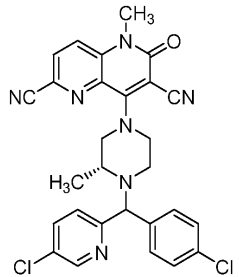
907		2.83 A	523.2	Смесь диасте- реомер- ов
908		1.90 A	519.2	H
909		2.08 A	528.2	H
910		2.54 A	561.2	H

911		1.99 A	512.2	H
912		1.98 A	508.2	H
913		2.16 A	528.2	H
914		2.53 A	561.2	H

915		2.11 A	508.2	H
916		2.37 A	507.3	H
917		2.37 A	507.2	H
918		1.83 A	494.2	H

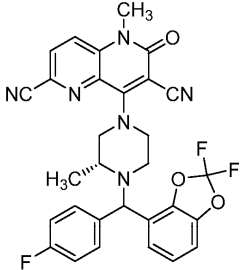
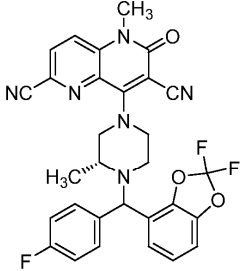
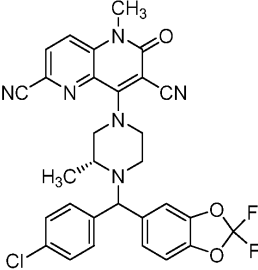
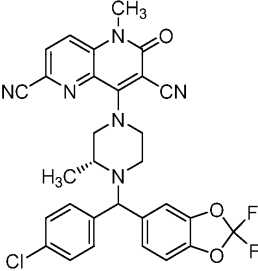
919		1.87 A	494.2	H
920		3.44 C	518.2	H
921		2.41 A	562.2	H
922		2.53 A	562.2	H

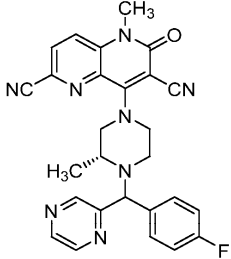
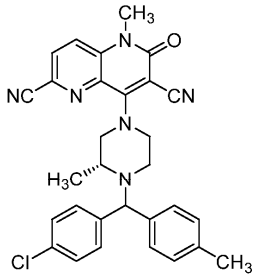
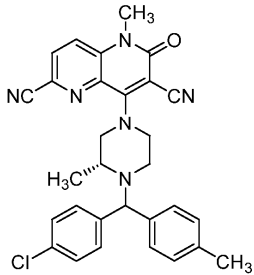
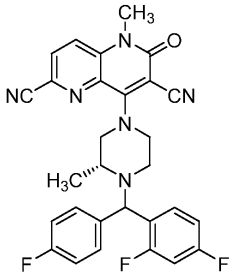
923		1.43 B	508.3	H
924		1.94 A	519.2	H
925		2.03 A	512.2	H
926		2.15 A	528.2	H

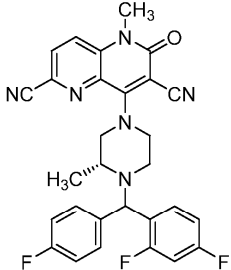
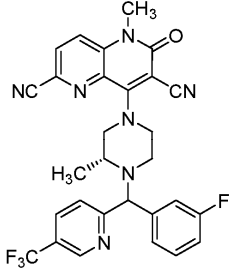
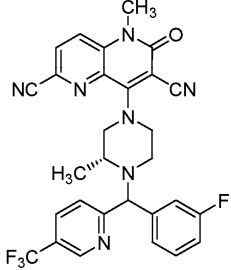
927		2.11 A	528.2	H
928		2.1 A	524.2	H
929		2.15 A	524.2	H
930		2.32 A	546.1	H

931		2.36 A	546.2	H
932		2.18 A	528.2	H
933		2.21 A	528.2	H
934		2.52 A	563.3	H

935		2.55 A	563.3	H
936		2.23 A	524.2	H
937		2.20 A	524.2	H
938		2.16 A	542.2	H

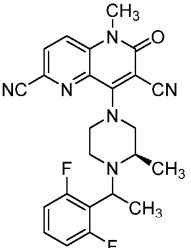
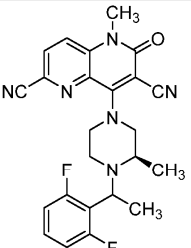
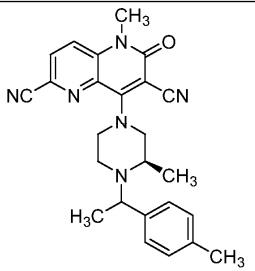
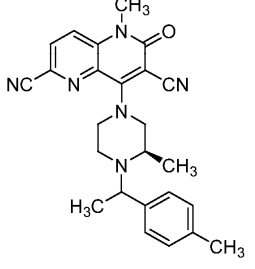
939		2.41 A	573.2	H
940		2.42 A	573.2	H
941		2.57 A	589.2	H
942		2.57 A	589.2	H

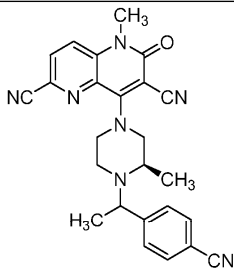
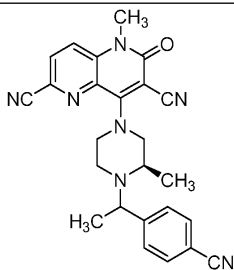
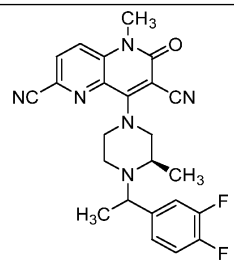
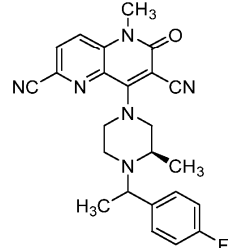
943		1.72 A	495.2	H
944		2.53 A	523.2	H
945		2.54 A	523.2	H
946		2.34 A	529.2	H

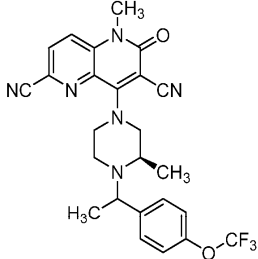
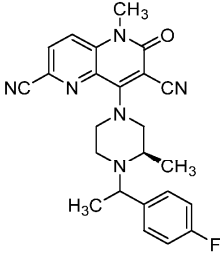
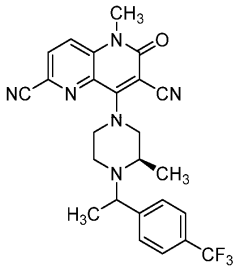
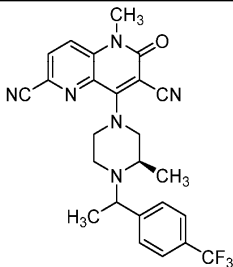
947		2.35 A	529.1	Гомо хираль ный
948		2.19 A	562.5	H
949		2.23 A	562.5	H

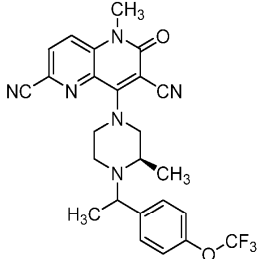
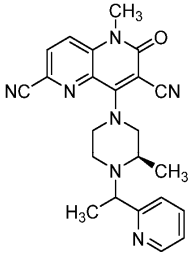
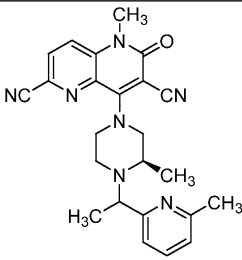
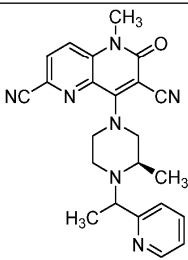
Примеры в табл. 22 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 780 и 781, заменяя 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензол на соответствующие α -метилбензилхлориды/бромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

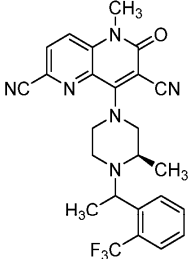
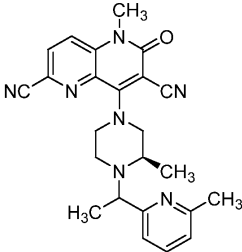
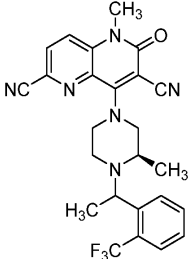
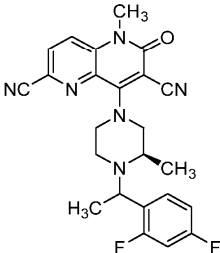
Таблица 22

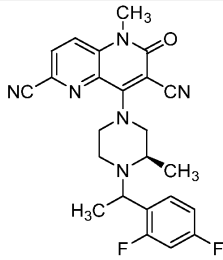
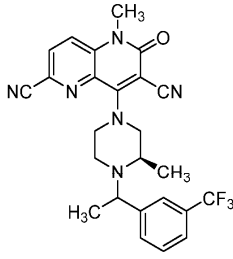
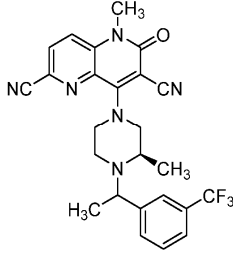
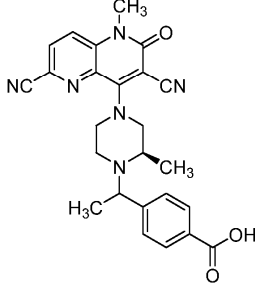
Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро химия
950		2.09 A	449.2	H
951		2.17 A	449.2	H
952		2.13 A	427.3	H
953		2.34 A	427.3	H

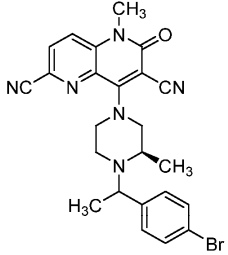
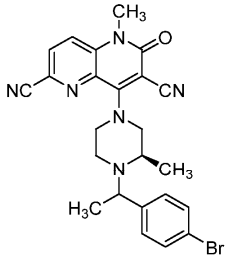
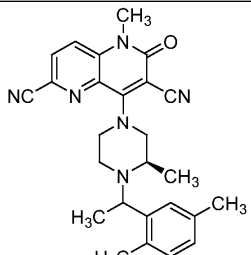
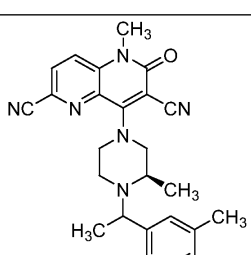
954		1.90 A	438.3	H
955		1.76 A	438.3	H
956		1.96 A	449.2	H
957		1.88 A	431.2	H

958		1.39 A	497.3	H
959		2.06 A	431.2	H
960		2.12 A	481.2	H
961		2.28 A	481.2	H

962		2.32 A	497.3	H
963		1.43 A	414.1	H
964		1.60 A	428.2	H
965		1.54 A	414.3	H

966		2.28 A	481.2	H
967		1.69 A	428.2	H
968		2.30 A	481.2	H
969		1.97 A	449.2	H

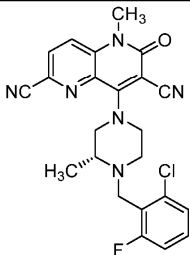
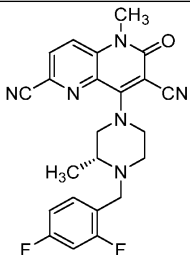
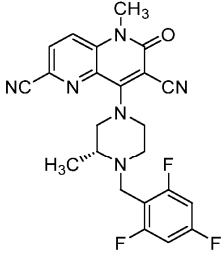
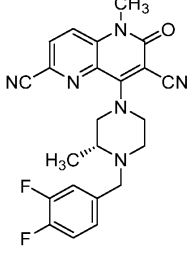
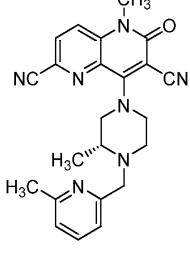
970		2.09 A	449.2	H
971		2.13 A	481.2	H
972		2.29 A	481.2	H
973		0.93 A	457.2	H

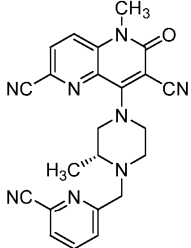
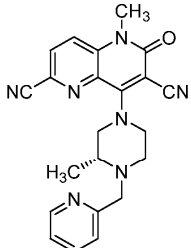
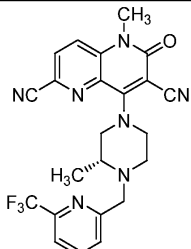
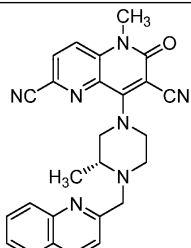
974		2.06 A	491.1	H
975		2.25 A	491.1	H
976		2.29 A	441.2	H
977		2.22 A	441.3	H

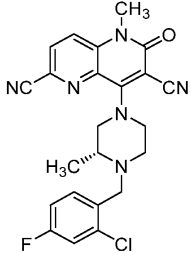
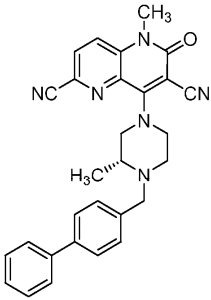
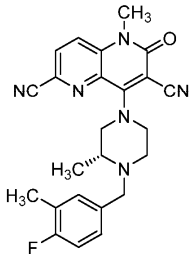
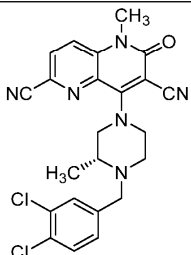
978		2.02 A	447.1	H
979		2.20 A	447.2	H
980		1.70 A	471.2	H
981		1.96 A	471.2	H
982		1.70 A	471.2	H
983		1.95 A	471.2	H

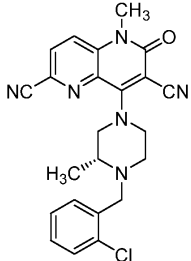
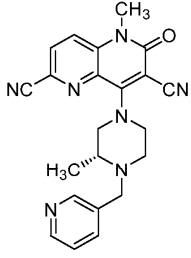
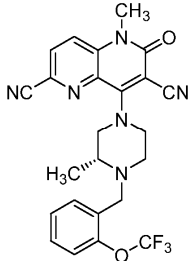
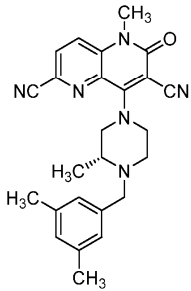
Примеры в табл. 23 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 780 и 781, заменяя 2-(1-бромэтил)-1,3-дифторбензол на соответствующие бензил-хлориды/бромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

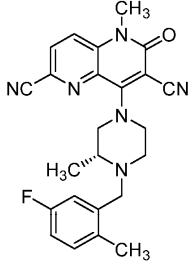
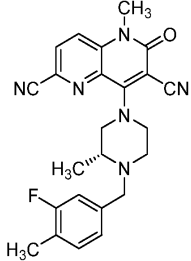
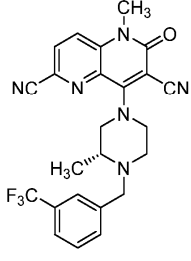
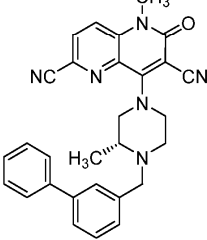
Таблица 23

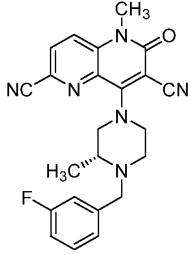
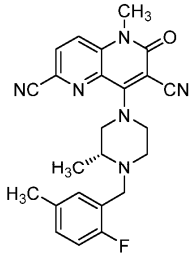
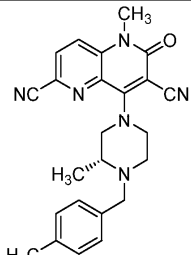
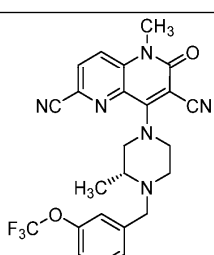
Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
984		1.30 A	451.1	H
985		1.88 A	435.2	H
986		1.90 A	453.2	H
987		1.95 A	435.2	H
988		1.57 A	414.2	H

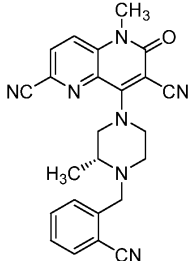
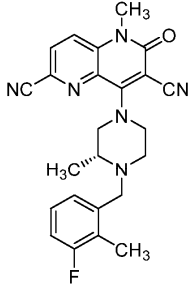
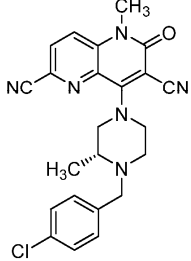
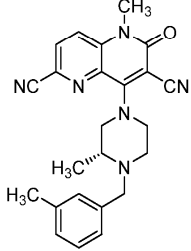
989		1.56 A	425.2	H
990		1.40 A	400.2	H
991		1.89 A	468.2	H
992		1.80 A	450.2	H

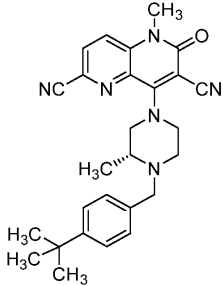
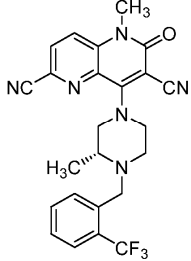
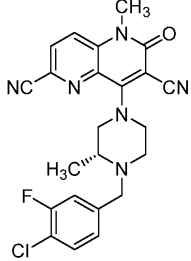
993		2.14 A	452.2	H
994		1.43 B	475.2	H
995		1.97 A	431.2	H
996		2.27 A	467.1	H

997		2.07 A	433.2	H
998		1.30 A	400.2	H
999		2.17 A	483.2	H
1000		2.07 A	427.2	H

1001		2.1 A	431.2	H
1002		2.01 A	431.2	H
1003		2.10 A	467.2	H
1004		2.19 A	475.2	H

1005		1.90 A	417.2	H
1006		1.95 A	431.2	H
1007		1.96 A	413.2	H
1008		2.16 A	483.2	H

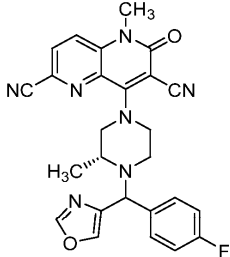
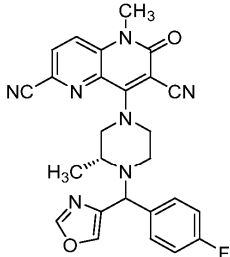
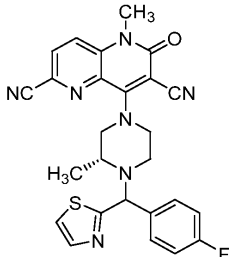
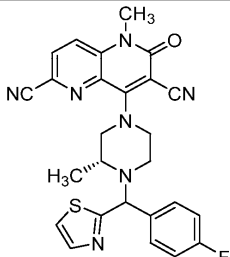
1009		1.76 A	424.2	H
1010		2.10 A	431.2	H
1011		2.04 A	433.2	H
1012		1.14 B	413.3	H

1013		2.32 A	455.3	H
1014		2.21 A	467.2	H
1015		2.07 A	451.1	H

Примеры в табл. 24 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 700 и 701, заменяя 4-циклопропилтиазол-2-карбальдегид на соответствующий гетероциклический альдегид и Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 24

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и	M+H	Стеро химия
		Метод		
1016		2.78 C	497.2	H
1017		2.91 C	497.2	H
1018		1.57 A	497.2	H
1019		1.63 A	497.2	H

1022		1.72 A	484.2	H
1023		1.81 A	484.2	H
1024		1.85 A	500.1	H
1025		1.92 A	500.2	H

1026		1.72 A	497.2	H
1027		1.80 A	497.2	H
1028		1.95 A	500.1	H

Примеры в табл. 25 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736, заменяя (Z)-N'-гидроксициклопропан карбоксимидаид и Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

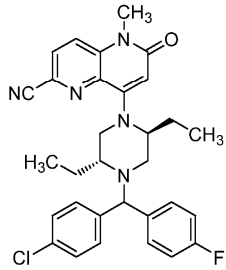
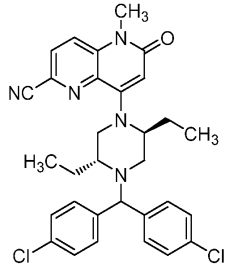
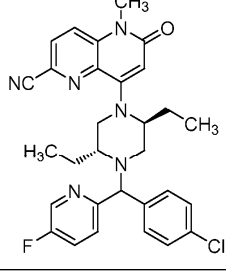
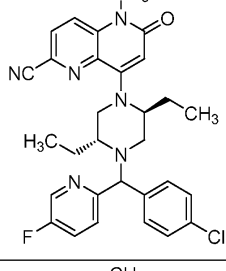
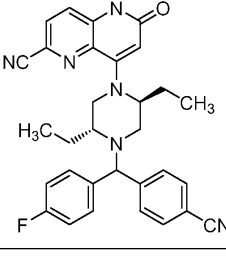
Таблица 25

Пример No.	Структура	ЖХ- МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1029		2.03 A	525.2	H
1030		2.12 A	525.2	H

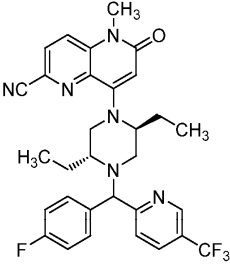
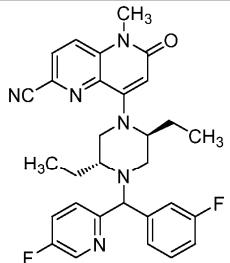
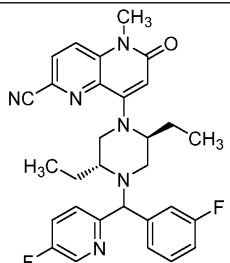
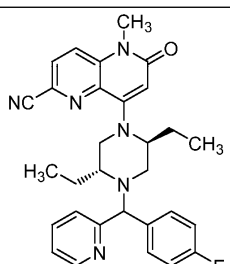
Соединения в табл. 26 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензгидрилхлорид/бромид, как описано для примера 302. Когда в ходе реакции получали смесь диасте-

реомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 26

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1031		2.68 A	544.2	H
1032		1.93 C	560.2	H
1033		2.67 A	545.2	H
1034		2.69 A	545.2	H
1035		2.5 A	535.2	H

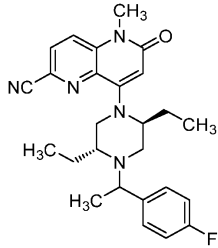
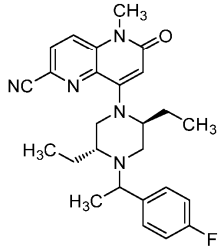
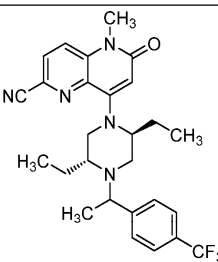
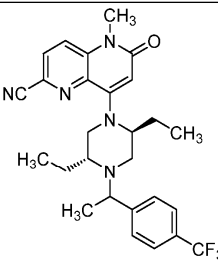
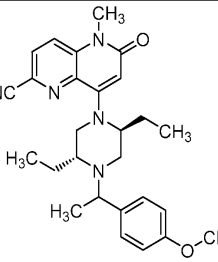
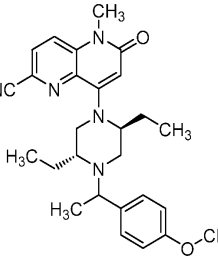
1036		2.49 A	535.2	H
1037		2.27 A	529.2	H
1038		2.24 A	529.2	H
1039		2.46 A	579.2	H

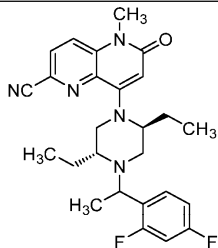
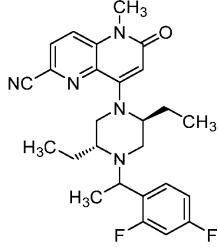
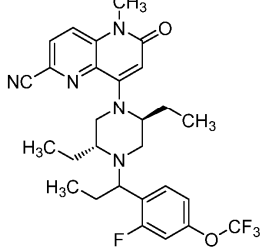
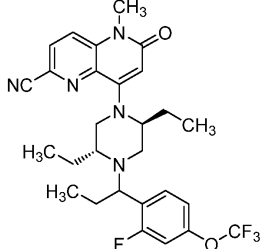
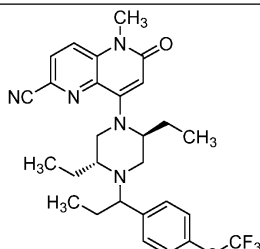
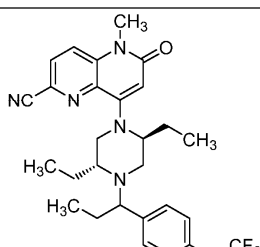
1040		2.46 A	579.2	H
1041		2.27 A	529.2	H
1042		2.27 A	529.2	H
1043		2.15 A	511.2	H

1044		2.14 A	511.2	H
1045		2.43 A	579.2	H
1046		2.44 A	579.3	H
1047		2.16 A	541.3	H
1048		2.18 A	541.3	H

Соединения в табл. 27 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензилхлорид/бромид, как описано для примеров 308 и 309. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 27

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1049		2.47 A	448.2	H
1050		2.47 A	448.2	H
1051		2.53 A	498.2	H
1052		2.54 A	498.2	H
1053		2.61 A	514.2	H
1054		2.62 A	514.2	H

1055		2.47 A	466.2	H
1056		2.48 A	466.2	H
1057		2.73 A	546.2	H
1058		2.75 A	546.2	H
1059		2.70 A	528.2	H
1060		2.74 A	528.3	H

Соединения в табл. 28 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензилхлорид/бромид, как описано в способе получения примера 246. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

Таблица 28

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1061		2.31 A	434.2	H
1062		2.35 A	452.2	H
1063		2.50 A	496.2	H

Примеры в табл. 29 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 29

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1064		2.38 A	542.2	H
1065		2.36 A	542.2	H

Примеры в табл. 30 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 700 и 701, заменяя 4-циклопропилтриазол-2-карбальдегид на соответствующий

гетероциклический альдегид и Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 30

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1066		2.43 A	557.3	H
1067		2.47 A	557.3	H
1068		2.08 A	501.2	H
1069		2.06 A	501.2	H
1070		2.14 A	517.2	H
1071		2.15 A	517.2	H

Примеры в табл. 31 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом,

описанным в примерах 729 и 730, заменяя 5-циклопропилизоксазол-3-карбоновую кислоту на соответствующий изоксазол-3-карбоновую кислоту и применяя Промежуточное соединение 780F в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

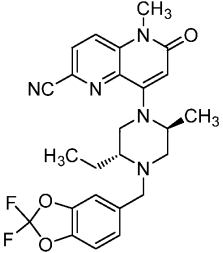
Таблица 31

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1072		2.16 A	501.2	H
1073		2.13 A	501.2	H
1074		2.34 A	541.3	H
1075		2.32 A	541.3	H

Соединения в табл. 32 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензилхлорид/бромид, как описано для примера 246. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

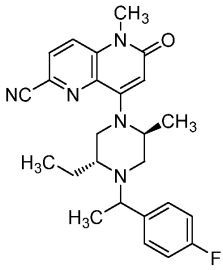
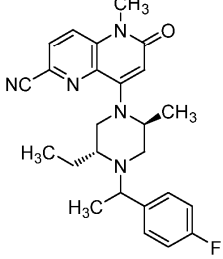
Таблица 32

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1076		2.16 A	402.1	H
1077		2.22 A	438.1	H
1078		2.40 A	454.1	H
1079		2.18 A	420.2	H
1080		2.22 A	456.2	H
1081		2.41 A	516.3	H

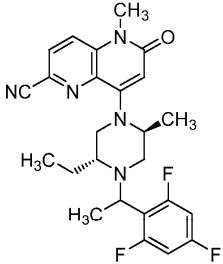
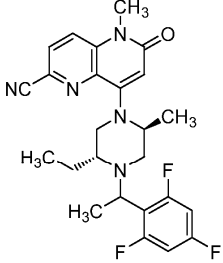
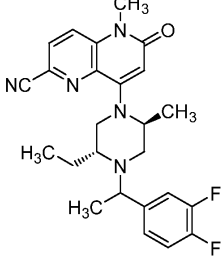
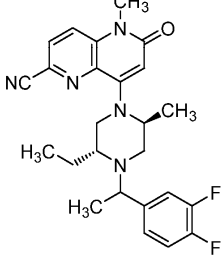
1082		2.38 A	482.2	H

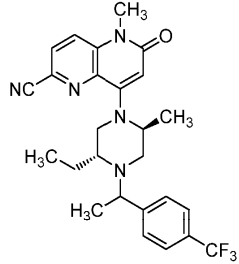
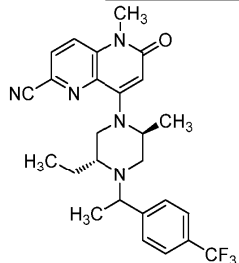
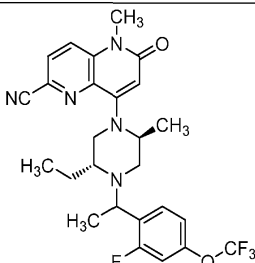
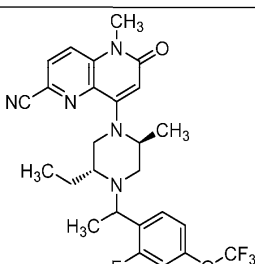
Соединения в табл. 33 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий α -метилбензилхлорид/бромид, как описано для примеров 308 и 309. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 33

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1083		2.32 A	434.2	H
1084		2.38 A	434.2	H

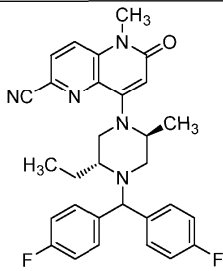
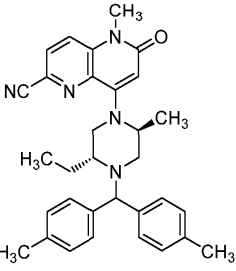
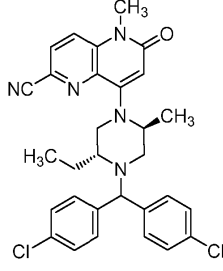
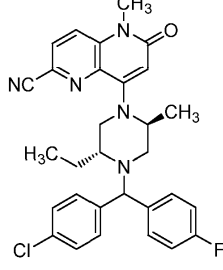
1085		2.52 A	502.2	H
1086		2.57 A	502.2	H
1087		2.34 A	452.3	H
1088		2.38 A	452.2	H

1089		2.35 A	470.2	H
1090		2.38 A	470.2	H
1091		2.33 A	452.2	H
1092		2.38 A	452.2	H

1093		2.48 A	484.2	H
1094		2.52 A	484.3	H
1095		2.55 A	518.2	H
1096		2.59 A	518.2	H

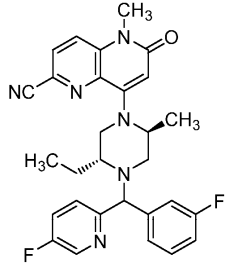
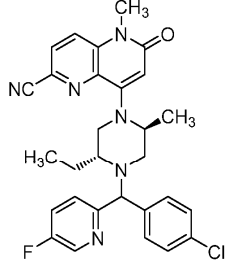
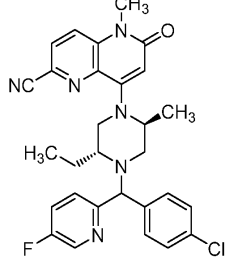
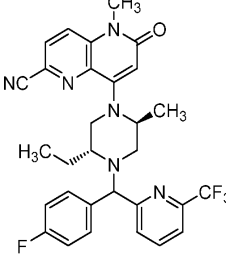
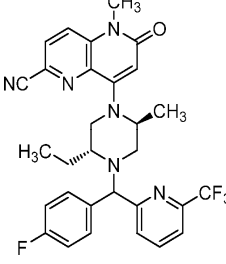
Соединения в табл. 34 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензидрилхлорид/бромид, как описано для примера 302. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 34

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1097		2.46 A	514.2	H
1098		2.67 A	506.3	H
1099		2.75 A	548.2	H
1100		2.58 A	530.2	H

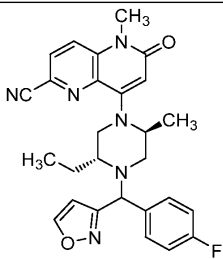
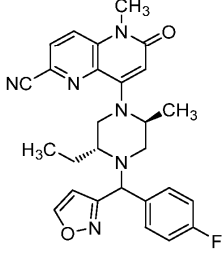
1101		2.58 A	530.2	H
1102		2.29 A	521.2	H
1103		2.27 A	521.2	H
1104		2.51 A	515.2	H

1105		2.46 A	515.2	H
1106		2.39 A	565.2	H
1107		2.40 A	565.2	H
1108		2.2 A	515.2	H

1109		2.18 A	515.3	H
1110		2.34 A	531.2	H
1111		2.33 A	531.2	H
1112		2.37 A	565.2	H
1113		2.39 A	565.2	H

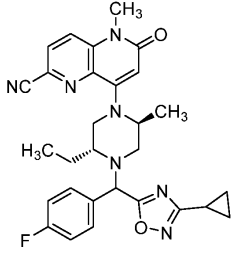
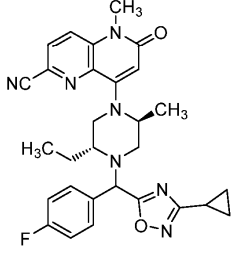
Примеры в табл. 35 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 729 и 730. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 35

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1114		2.04 A	487.2	H
1115		2.05 A	487.2	H

Примеры в табл. 36 получали из соответствующего пиперазина в соответствии с общим способом, описанным в примерах 735 и 736. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 36

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1116		2.27 A	528.3	H
1117		2.59 A	528.2	H

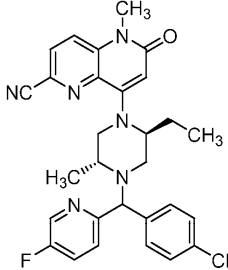
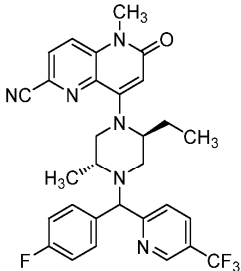
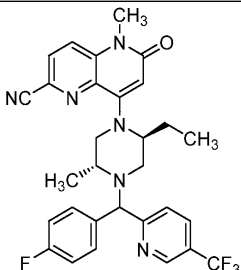
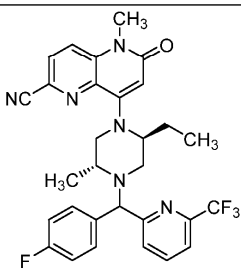
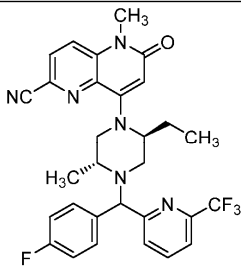
Соединения в табл. 37 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий бензгидрилхлорид/бромид, как описано для примера 302. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 37

Пример No.	Структура	ЖХ- МС, RT и Метод	M+H	Стере- химия
1118		2.42 A	514.2	H
1119		2.64 A	506.3	H
1120		2.7 A	548.2	H
1121		2.69 A	527.2	H

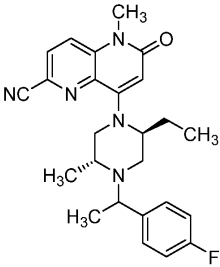
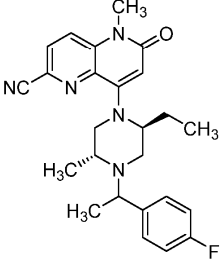
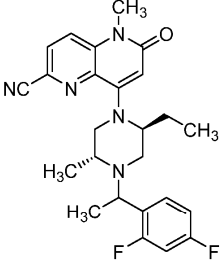
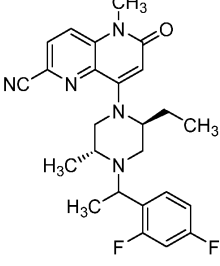
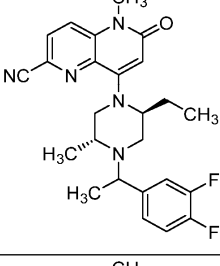
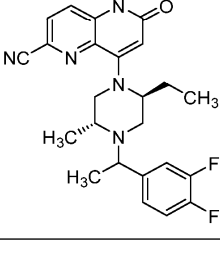
1122		2.69 A	527.2	H
1123		2.28 A	521.2	H
1124		2.28 A	521.2	H
1125		2.16 A	511.2	H

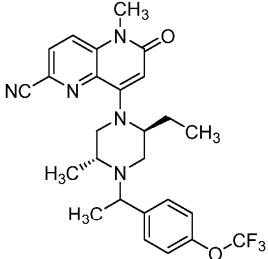
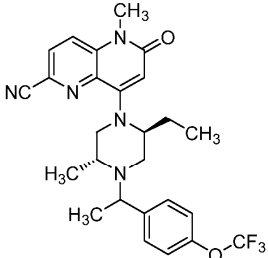
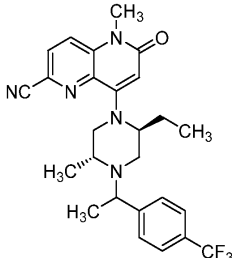
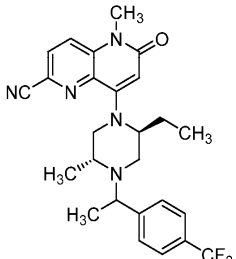
1126		2.44 A	511.2	H
1127		2.87 A	532.2	H
1128		2.87 A	532.2	H
1129		2.3 A	531.2	H

1130		2.32 A	531.2	H
1131		2.34 A	565.2	H
1132		2.34 A	565.2	H
1133		2.37 A	565.2	H
1134		2.38 A	565.2	H

Соединения в табл. 38 получали из соответствующего пиперазина, применяя соответствующий α -алкилбензилхлорид/бромид, как описано для примеров 308/309. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 38

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стерео химия
1135		2.36 A	434.2	H
1136		2.34 A	434.2	H
1137		2.37 A	452.2	H
1138		2.35 A	452.2	H
1139		2.37 A	452.2	H
1140		2.35 A	452.2	H

1141		2.56 A	500.2	H
1142		2.55 A	500.2	H
1143		2.49 A	484.2	H
1144		2.49 A	484.2	H

1145		2.29 A	482.3	H
1146		2.63 A	514.2	H
1147		2.63 A	514.2	H

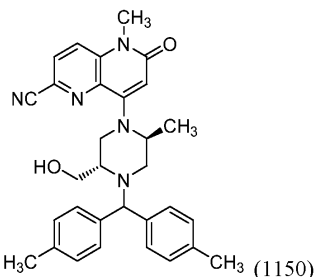
Соединения из табл. 39 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 246, путем алкилирования пиперазина по атому азота либо алкилхлоридом, либо бромидом. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

Таблица 39

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1148		2.22 A	456.2	H
1149		2.31 A	456.1	H

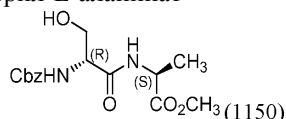
Пример 1150.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1150A.

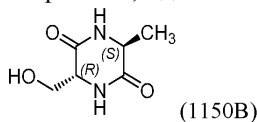
метил((бензилокси)карбонил)-D-серил-L-аланинат



Диизопропилэтиламин (75 мл, 430 ммоль) добавляли по каплям к охлажденной смеси метил L-аланината (20 г, 143 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (33.0 г, 172 ммоль), ((бензилокси)карбонил)-D-серина (34.3 г, 143 ммоль) в дихлорметане (36 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После удаления растворителя под вакуумом при 40°C, остаток разбавляли насыщенным раствором карбоната натрия (200 мл), водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали 1.5 М хлороводородной кислоты (200 мл), насыщенным раствором рассола (200 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом при 40°C с получением метил((бензилокси)карбонил)-D-серил-L-аланината (30 г, 64.6% выход) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 325.1 (M+H); время удерживания 0.90 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1150B.

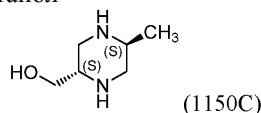
(3R,6S)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-дион



К перемешанному раствору метил((бензилокси)карбонил)-D-серил-L-аланината (10 г, 30.8 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd-C (10% на угле) (0.66 г, 6.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере баллонного водорода при давлении 1 атм в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали избытком MeOH (150 мл), и фильтрат нагревали до кипения с обратным холодильником при 70°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (3R,6S)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (4.5 г, 92% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 3.92 (q, J=6.9 Гц, 1H), 3.49-3.77 (m, 3H), 1.23 (d, J=7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1150C.

((2S,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол

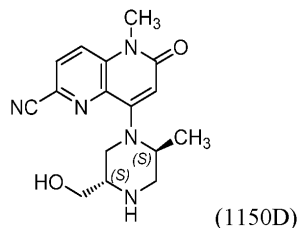


К (3R,6S)-3-(гидроксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-диону (5 г, 31.6 ммоль) добавляли раствор боргидрида в THF (1 M, 237 мл, 237 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Постепенно добавляли метанол (65 мл) с последующим добавлением 5 M хлороводородной кислоты (16 мл), и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученное в результате твердое вещество фильтровали, осадок на фильтре промывали THF (40 мл) и высушивали с получением ((2S,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола, 2 HCl (4.4 г, 68.5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ ppm 3.80-3.89 (m, 1H), 3.53-3.73 (m, 5H), 3.10-3.33 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1150D.

8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-

2-карбонитрил



К перемешанному раствору ((2S,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола, 2 HCl (500 мг, 2.46 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) последовательно добавляли DIPEA (2.58 мл, 14.77 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (820 мг, 2.46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (15% MeOH (10% водн. NH₃)/CHCl₃) с получением 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (250 мг, 32.4% выход). ЖХ-МС: m/z, 314.3 (M+H); время удерживания 0.54 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 1150.

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (40 мг, 0.13 ммоль), 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (25 мг, 0.075 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.09 мл, 0.51 ммоль). Через 5 мин при комнатной температуре добавляли 4,4'-(бромметил)бис(метилбензол) (70.3 мг, 0.26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 0 мин, удерживание при 15% В, 15-46% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5S)-4-(ди-р-толилметил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (2 мг, 3.09% выход). ЖХ-МС: m/z, 508.3 (M+H); время удерживания 2.296 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.11 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.07 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.31 (t, J=4.4 Гц, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.6 Гц, 3H).

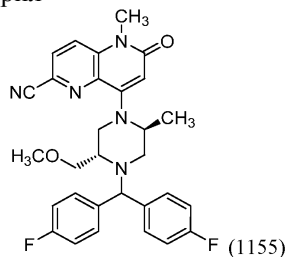
Примеры в табл. 40 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 1150, заменяя 4,4'-(бромметил)бис(метилбензол) на соответствующие бензгидрилбромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 40

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1151		2.07 A	516.2	H
1152		2.35 A	549.1	H
1153		1.80 A	513.2	H
1154		1.82 A	513.2	H

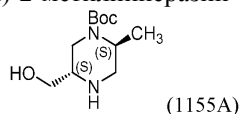
Пример 1155.

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1155A.

трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

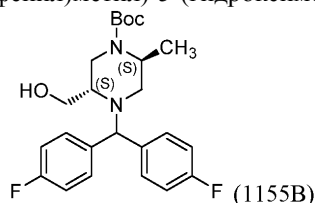


К ледяному перемешанному раствору ((2S,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола, 2 HCl (2.1 г, 10.34 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Et₃N (4.32 мл, 31.0 ммоль). Через 5 мин добавляли по каплям Вос-ангидрид (5.76 мл, 24.81 ммоль) в MeOH (14.5 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч с последующим нагреванием при

50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOH (40 мл). Раствор NaOH (2.1 г, 52 ммоль) в воде (40 мл) добавляли, и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водной 1.5н. HCl (~300 мл) до pH 9 и экстрагировали хлороформом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2.0 г, 84% выход). ЖХ-МС: m/z, 231.3 (M+H); время удерживания 0.70 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 4.06-4.14 (m, 1H), 3.76 (dd, J=13.8, 1.8 Гц, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.52 (dd, J=10.8, 6.8 Гц, 1H), 3.22 (dd, J=13.8, 4.3 Гц, 1H), 3.03 (dd, J=13.1, 5.0 Гц, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.52 (dd, J=13.1, 3.0 Гц, 1H), 1.46 (s, 9 H), 1.23 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1155B.

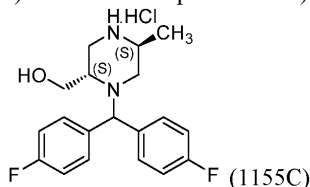
трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0.5 г, 2.17 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) последовательно добавляли DIPEA (1.2 мл, 6.51 ммоль) и 4,4'-(бромметил)бис(фторбензол) (0.62 г, 2.2 ммоль) при комнатной температуре, с последующим нагреванием при 80°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 0-7% MeOH в DCM, с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (650 мг, 69.2% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 433.3 (M+H); время удерживания 2.12 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1155C.

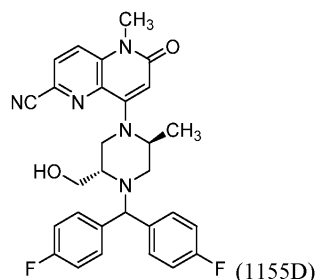
((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол гидрохлорид



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0.7 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям HCl (4н. в диоксане) (1.73 мл, 6.94 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 ч растворитель удаляли под пониженным давлением, совместно дистиллировали с ацетонитрилом (3×10 мл), неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали с получением ((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлорида (235 мг, 92% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 333.2 (M+H); время удерживания 1.19 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1155D

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору ((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлорида (230 мг, 0.624 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) последовательно добавляли DIPEA (0.33 мл, 1.9 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (208 мг, 0.624 ммоль) при комнатной температуре с последующим нагреванием при 80°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 40-100% EtOAc/гексан с последующим добавлением 0-10% MeOH в CHCl₃, с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (160 мг, 49.8% выход). ЖХ-МС: m/z, 516.6 (M+H); время удерживания 0.79 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 1155.

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (30 мг, 0.06 ммоль) в THF (2 мл), NaNH (4.65 мг, 0.12 ммоль, 60%) добавляли при 0°C. После перемешивания в течение 5 мин добавляли метилиодид (5.46 мкл, 0.09 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3 мин удерживание при 40% В, 40-61% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (5.9 мг, 18.2% выход). ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 2.286 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 3H), 3.49-3.55 (m, 4H) 3.05 (s, 3H) 3.00 (td, J=6.24, 1.47 Гц, 1H) 2.81-2.88 (m, 1H) 2.35-2.42 (m, 1H) 1.29 (d, J=6.36 Гц, 3H).

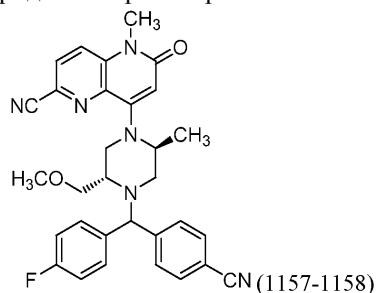
Примеры в табл. 41 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 1155, заменяя (4,4'-(бромметил)ен)бис(фторбензол) на соответствующие бензгидрилбромиды в последовательности синтеза.

Таблица 41

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стеро- химия
1156		2.52 A	522.3	H

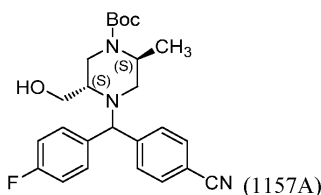
Примеры 1157 и 1158.

8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1157A.

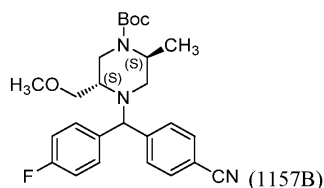
трет-Бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 1.09 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (1.9 мл, 11 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли 4-(бром(4-фторфенил)метил)бензонитрил (315 мг, 1.09 ммоль) с последующим нагреванием при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (0-10% MeOH в DCM; 12 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 52.4% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 438.3 (M-H); время удерживания 1.96 и 2.04 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % B: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1157B.

трет-бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

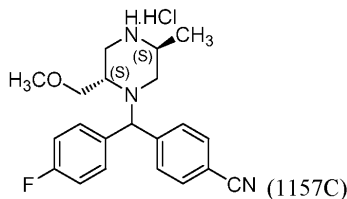


К раствору трет-бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.46 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaNH (32.8 мг, 1.37 ммоль, 60%) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Метилиодид (0.09 мл, 1.4 ммоль) добавляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали ледяной

водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% MeOH в DCM; 12 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 67.8% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 454.3 (M+H); время удерживания 2.16 и 2.18 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1157С.

4-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)бензонитрил гидрохлорид



К раствору трет-бутил (2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.44 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (1.1 мл, 4.41 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением 4-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)бензонитрила (140 мг, 90% выход). ЖХ-МС: m/z, 354.4 (M+H); время удерживания 1.45 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 1157 и 1158.

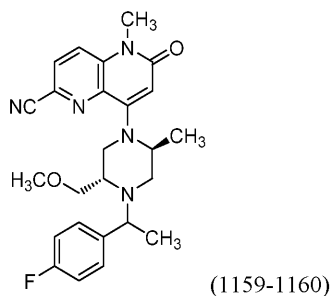
8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 4-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)бензонитрила (140 мг, 0.4 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) последовательно добавляли DIPEA (0.7 мл, 3.96 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (158 мг, 0.475 ммоль) при комнатной температуре с последующим нагреванием при 80°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (75-90% EtOAc в гексане; 12 г колонка) с получением 8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила в виде диастереомерной смеси. Диастереомерную смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - YMC EXRS (250×20 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А = 10 mM бикарбонат аммония в воде pH=9.5; подвижная фаза В = ацетонитрил: MeOH (50:50); скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 0-100% В за 20 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В. Фракции концентрировали с получением примера 1157 (20 мг, 9.13% выход) и примера 1158 (20 мг, 9.13% выход).

Пример 1157: ЖХ-МС: 537.2 m/z, (M+H); время удерживания 3.260 мин, колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитриле (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитриле (2:98); скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.56 (br d, J=3.0 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.5 Гц, 3H). Пример 1158: ЖХ-МС: 537.2 m/z, (M+H); время удерживания 3.307 мин, колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм), подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитриле (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитриле (2:98); скорость потока: 1 мл/мин; градиент: 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 4H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.8 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 3.60-3.84 (m, 3H), 3.54-3.58 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.5 Гц, 3H).

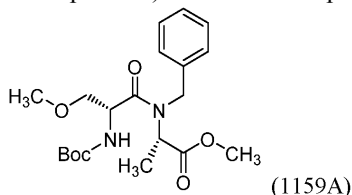
Примеры 1159 и 1160.

8-((2S,5S)-4-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1159A.

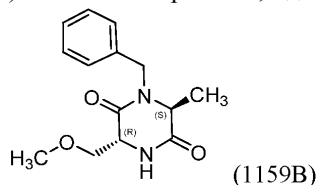
метил N-бензил-N-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-метил-D-серил)-L-аланин



К раствору метил бензил-L-аланината (1 г, 5.17 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (2.95 г, 7.76 ммоль) и DIPEA (2.71 мл, 15.52 ммоль) с последующим добавлением N-(трет-бутоксикарбонил)-O-метил-D-серина (1.13 г, 5.17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), промывали водой (30 мл), рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc/петролейный эфир; 24 г колонка) с получением метил N-бензил-N-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-метил-D-серил)-L-аланината (1.6 г, 77% выход). ЖХ-МС: m/z, 395.2 (M+H); время удерживания 2.75 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза A: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% B за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% B; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1159B.

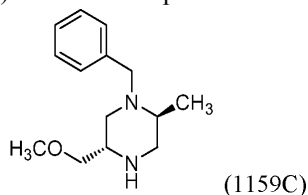
(3S,6R)-1-бензил-6-(метоксиметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион



К раствору метил N-бензил-N-(N-(трет-бутоксикарбонил)-O-метил-D-серил)-L-аланината (1.3 г, 3.30 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли TFA (3.81 мл, 49.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-10% MeOH/хлороформ; 24 г колонка) с получением (3S,6R)-1-бензил-6-(метоксиметил)-3-метилпиперазин-2,5-диона (0.6 г, 68.0% выход). ЖХ-МС: m/z, 263.2 (M+H); время удерживания 1.34 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза A: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% B за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% B; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1159C.

(2S,5S)-1-бензил-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин

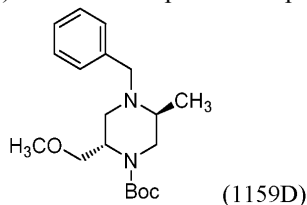


Перемешанный раствор (3S,6R)-1-бензил-3-(метоксиметил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (1.3 г, 4.96 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ВН₃-THF (24.8 мл, 24.8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и нагревали при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали MeOH (5 мл) и HCl (11н., 0.5 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакцион-

ную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением (2S,5S)-1-бензил-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазина (0.8 г, 68.2% выход). ЖХ-МС: m/z , 235.4 (M+H); время удерживания 0.43 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1159D

(2S,5S)-4-бензил-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат

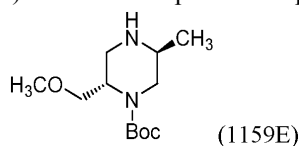


К раствору (2S,5S)-1-бензил-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазина (0.8 г, 3.41 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TEA (0.714 мл, 5.12 ммоль) и Вос-ангидрид (0.793 мл, 3.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч.

Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), промывали ледяной водой (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире; 24 г колонка) с получением (2S,5S)-4-бензил-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (0.4 г, 35.0% выход). ЖХ-МС: m/z , 335.2 (M+H); время удерживания 3.75 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм), 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1159E

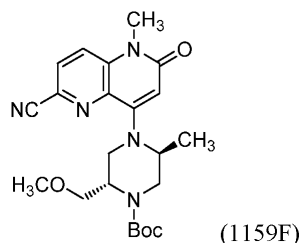
трет-бутил(2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-бензил-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (0.4 г, 1.2 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd-C (0.04 г, 0.36 ммоль) и AcOH (0.07 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь гидрировали под давлением 5 кг при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали избытком метанола (20 мл), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 85% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.94-4.11 (m, 1H), 3.40-3.64 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 3H), 2.94-3.11 (m, 2H), 2.65 (br d, $J=13.6$ Гц, 1H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.40 (d, $J=1.5$ Гц, 9H), 0.92-1.10 (m, 3H).

Промежуточное соединение 1159F

трет-бутил (2S,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат

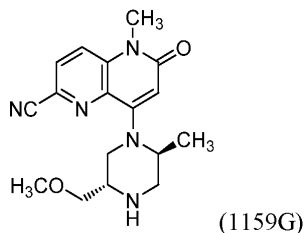


К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (0.25 г, 0.75 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бикарбонат натрия (0.32 г, 3.75 ммоль) и трет-бутил (2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилат (0.18 г, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в петролейном эфире; 24 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 39.3% выход). ЖХ-МС: 428.2 m/z , (M+H); время удерживания 2.66 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм), 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная

фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1159G

8-((2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.35 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2,6-лутидин (0.245 мл, 2.11 ммоль) и TMS-OTf (0.45 мл, 2.46 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и дистиллировали вместе с ацетонитрилом (2×10 мл) с получением 8-((2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (120 мг, 89% выход). ЖХ-МС: m/z, 328.2 (M+H); время удерживания 0.52 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Примеры 1159 и 1160.

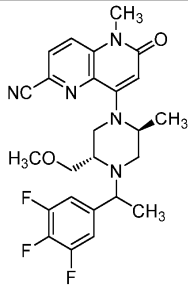
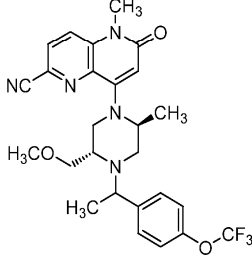
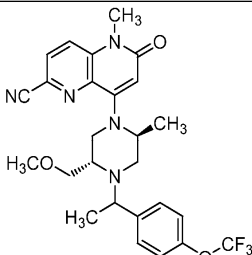
8-((2S,5S)-4-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-((2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (70 мг, 0.214 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол (65.1 мг, 0.32 ммоль) и бикарбонат натрия (35.9 мг, 0.43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C на протяжении ночи. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (2×25 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 18% В, 18-59% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Диастереомерную смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Cellulose-4 (250×4.6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле; скорость потока: 1.0 мл/мин. Фракции концентрировали с получением примера 1159 (3.9 мг, 4% выход) и примера 1160 (3.6 мг, 4% выход). Пример 1159: ЖХ-МС: 450.2 m/z, (M+H); время удерживания 2.11 мин; колонка - Waters Xbridge BEH C18 XP (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.43 (dd, J=5.9, 8.6 Гц, 2H), 7.18 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 5H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (dd, J=3.7, 11.5 Гц, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.21 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1160: ЖХ-МС: 450.2 m/z, (M+H); время удерживания 2.13 мин, колонка - Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.41 (dd, J=5.6, 8.6 Гц, 2H), 7.15 (t, J=8.9 Гц, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.47 (br dd, J=1.6, 3.3 Гц, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.63 (d, J=6.6 Гц, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (dd, J=3.2, 11.7 Гц, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.07 (d, J=6.4 Гц, 3H).

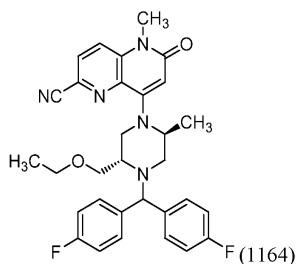
Примеры в табл. 42 получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 1159 и 1160, заменяя 1-(1-бромэтил)-4-фторбензол на соответствующие бензилбромиды в последовательности синтеза. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 42

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1161		2.13 A	472.1	H
1162		2.34 A	516.2	H
1163		2.36 A	516.2	H

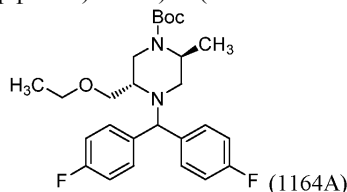
Пример 1164.

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1164A.

трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

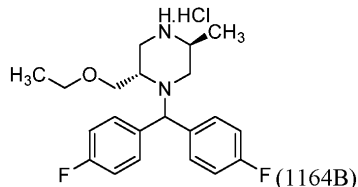


К ледяному перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (11.1 мг, 0.46 ммоль) в атмосфере аргона и перемешивали в течение 10 мин. Иодозтан (0.04 мл, 0.46 ммоль) добавляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию останавливали ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органический слой промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 12 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 40-60% EtOAc/гексан, с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 42.3% выход) в ви-

де не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 461.6 (M+H); время удерживания 1.68 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20; 2 мин - 100; 2.3 мин - 100; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1164В.

(2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(этоксиметил)-5-метилпиперазин гидрохлорид



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0.09 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям HCl (4 н. в диоксане) (0.217 мл, 0.87 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(этоксиметил)-5-метилпиперазина гидрохлорида (30 мг, 87% выход). ЖХ-МС: m/z , 361.5 (M+H); время удерживания 1.72 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20; 2 мин - 100; 2.3 мин - 100; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

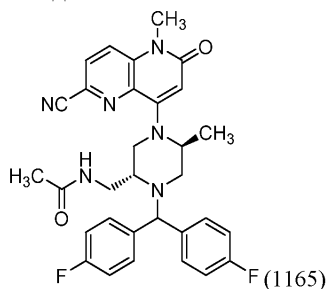
Пример 1164.

8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору (2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(этоксиметил)-5-метилпиперазина гидрохлорида (30 мг, 0.076 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) последовательно добавляли DIPEA (0.04 мл, 0.23 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (25.2 мг, 0.08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-50% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (16 мг, 38.6% выход). ЖХ-МС: m/z , 544.2 (M+H); время удерживания 2.408 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.11-8.19 (m, 1H), 8.01-8.10 (m, 1H), 7.45-7.64 (m, 4H), 7.15 (dt, J=11.19, 8.83 Гц, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 3H), 3.47-3.60 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.85 (dd, J=11.49, 3.42 Гц, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.60 Гц, 3H), 0.94 (t, J=6.97 Гц, 3H).

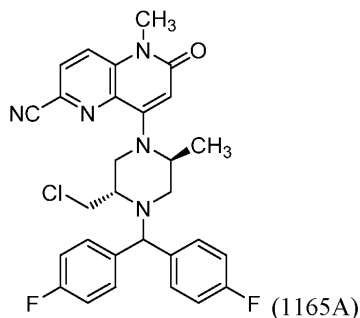
Пример 1165.

N-(((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)ацетамид



Промежуточное соединение 1165А.

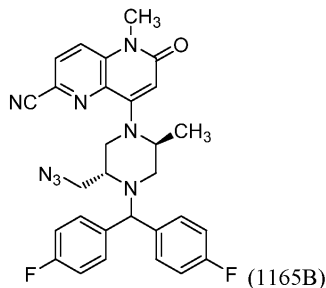
8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (170 мг, 0.33 ммоль) в DCM (5 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0.14 мл, 1 ммоль), Mesyl-Cl (0.05 мл, 0.66 ммоль) и каталитическое количество DMAP при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×30 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (150 мг, 85% выход). ЖХ-МС: m/z, 534.2 (M+H); время удерживания 2.08 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - ACQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1165B.

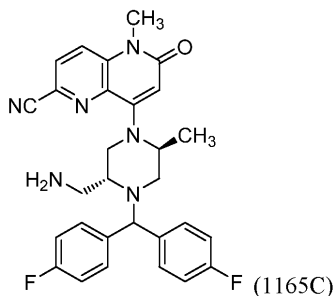
8-((2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (70 мг, 0.13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли азид натрия (25.6 мг, 0.39 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3×30 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 12 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 25-100% EtOAc в петролейном эфире. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (60 мг, 85% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 541.2 (M+H); время удерживания 2.07 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1165C.

8-((2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (60 мг, 0.11 ммоль) в THF (2 мл)/вода (1 мл) добавляли трифенилфосфин (87 мг, 0.33 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением, дистиллировали вместе с толуолом (3×5 мл) и высушивали с получением 8-((2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 88% выход). ЖХ-МС: m/z, 515.4 (M+H); время удерживания 1.49 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

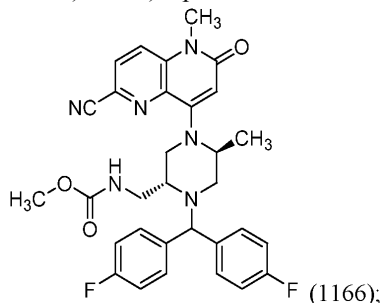
Пример 1165.

N-(((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)ацетамид

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0.05 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли Ac₂O (0.02 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×20 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 15-50% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центростремительного испарения с получением N-(((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)ацетамида (2 мг, 7.10% выход). ЖХ-МС: m/z, 557.3 (M+H); время удерживания 1.98 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.54 (ddd, J=5.9, 8.7, 15.0 Гц, 4H), 7.45 (br t, J=4.9 Гц, 1H), 7.13 (dt, J=5.6, 8.6 Гц, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 5H), 3.41 (br s, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.35 (br d, J=12.0 Гц, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 1166.

метил (((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)карбамат

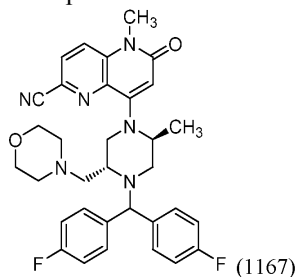


К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (25 мг, 0.05 ммоль) в DCM (1 мл) последовательно добавляли DIPEA (0.025 мл, 0.146 ммоль) и метилхлороформиат (8 мкл, 0.1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь экстрагировали DCM (3×20 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колон-

ка - Waters XBridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением метил (((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)карбамата (1 мг, 3.6% выход). ЖХ-МС: m/z, 573.3 (M+H); время удерживания 2.121 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.85 (br d, J=1.7 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 5H), 3.36 (br s, 5H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.35 (br d, J=12.2 Гц, 1H), 1.18 (br d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1167.

8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(морфолинометил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(хлорметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (70 мг, 0.13 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) последовательно добавляли карбонат калия (54.3 мг, 0.39 ммоль), иодид калия (37.0 мг, 0.22 ммоль) и морфолин (0.02 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через шприцевой фильтр, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 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: 2 мин удерживание при 20% В, 20-60% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами МС. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(морфолинометил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (16 мг, 20.88% выход). ЖХ-МС: m/z, 585.2 (M+H); время удерживания 2.325 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1H) 8.01-8.09 (m, 1H) 7.48-7.67 (m, 4H) 7.15 (dt, J=11.86, 8.86 Гц, 4H) 6.19 (s, 1H) 4.94 (s, 1H) 4.64-4.75 (m, 1H) 3.82-3.92 (m, 1H) 3.60 (br dd, J=12.84, 2.08 Гц, 1H) 3.51 (s, 3H) 3.24-3.32 (m, 3H) 2.95-3.07 (m, 1H) 2.81 (dd, J=11.86, 3.30 Гц, 1H) 2.60 (br t, J=11.00 Гц, 1H) 2.32-2.44 (m, 2H) 1.92-2.02 (m, 2H) 1.74-1.90 (m, 2H) 1.35 (d, J=6.60 Гц, 3H). Пик одного протона закрыт пиком влажности.

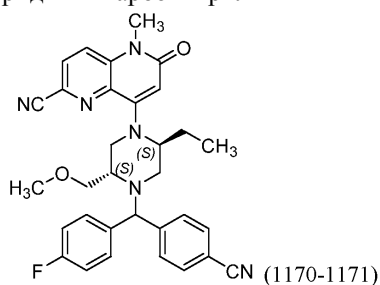
Примеры в табл. 43 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 1167, заменяя морфолин на соответствующие амины в последовательности синтеза. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта.

Таблица 43

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1168		1.91 A	571.2	H
1169		2.15 A	543.2	H

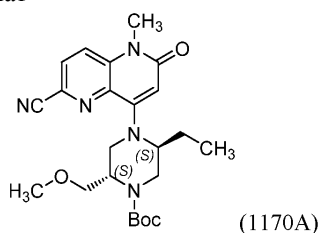
Примеры 1170 и 1171.

8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1170A.

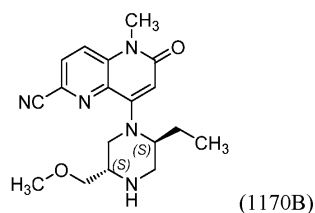
трет-бутил (2S,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-этил-2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 1170A синтезировали в соответствии с общим способом, описанным для Промежуточного соединения 1159F, путем замены метил бензил-L-аланината на метил (S)-2-(бензиламино)бутаноат в последовательности синтеза. ЖХ-МС: m/z, 386.2, (M+H-56); время удерживания 1.67 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза A: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: буфер:ацетонитрил (5:95) Метод: % B: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1170B.

8-((2S,5S)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, соль TFA



К раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-этил-2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.02 мл, 0.24 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5S)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (60 мг, 78% выход). ЖХ-МС: m/z, 342.2, (M+H); время удерживания 0.77 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95) Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Примеры 1170 и 1171.

8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

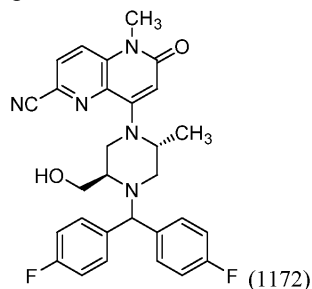
К раствору 8-((2S,5S)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (60 мг, 0.18 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли бикарбонат натрия (14.8 мг, 0.18 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли 4-(бром(4-фторфенил)метил)бензонитрил (51.0 мг, 0.18 ммоль) с последующим нагреванием при 85°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - XBridge Phenyl (250×19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде, pH:4.5, подвижная фаза В: ацетонитрил:метанол (1:1), скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением примера 1170 (5.4 мг, 5.0% выход) и примера 1171 (4.8 мг, 4.76% выход).

Пример 1170: ЖХ-МС: m/z, 551.2 (M+H); время удерживания 2.16 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XR C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.63 (dd, J=8.7, 5.5 Гц, 2H), 7.17 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.76 (d, J=13.2 Гц, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.42 (d, J=12.0 Гц, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 0.67 (t, J=7.5 Гц, 3H).

Пример 1171: ЖХ-МС: m/z, 551.2 (M+H); время удерживания 2.16 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XR C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.6 Гц, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Гц, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.47 (d, J=12.5 Гц, 1H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

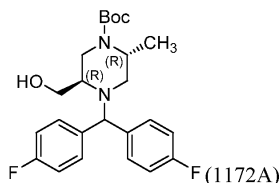
Пример 1172.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1172A.

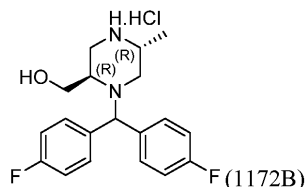
трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.43 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.76 мл, 4.34 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли 4,4'-(бромметил)бис(фторбензол) (148 мг, 0.52 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель

удаляли под пониженным давлением, и сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии Com-biflash, применяя 12 г колонку с силикагелем и элюируя 5-10% MeOH в DCM. Целевые фракции концентрировали с получением трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 69.2% выход) в виде не совсем белого твердого вещества; ЖХ-МС: m/z, 433.4 (M+H); время удерживания 2.15 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1172В: ((2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол гидрохлорид



К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0.58 мл, 2.31 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и твердое вещество высушивали с получением ((2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлорида (70 мг, 91% выход) в виде смолистого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 333.2 (M+H); время удерживания 1.44 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

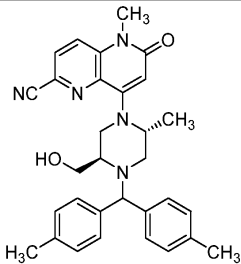
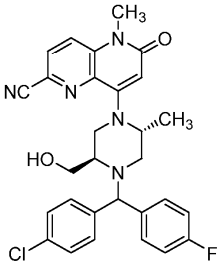
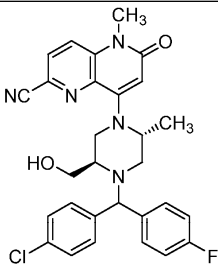
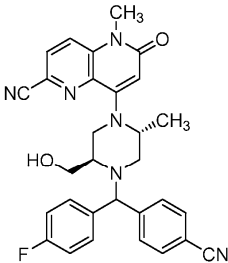
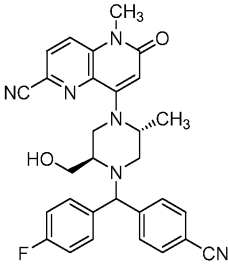
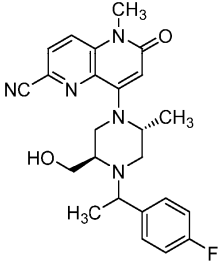
Пример 1172.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору ((2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола гидрохлорида (59.8 мг, 0.18 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (50 мг, 0.15 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (3.2 мг, 4.00% выход); ЖХ-МС: m/z, 516.3 (M+H); время удерживания 2.10 мин. Условия ЖХ-МС: колонка - Waters XBridge BEH C18 XP (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.59 (dd, J=5.6, 8.8 Гц, 2H), 7.53 (dd, J=5.6, 8.6 Гц, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.36 (t, J=4.6 Гц, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.35 (br dd, J=1.7, 13.4 Гц, 1H), 1.24 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Примеры в табл. 44 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 1172, заменяя 4,4'-(бромметил)ен)бис(фторбензол) на соответствующие бензгидрилбромиды или бензилбромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

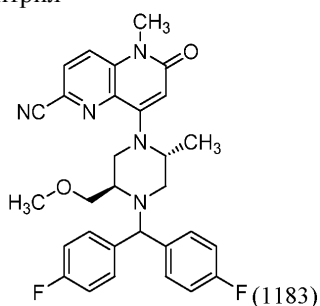
Таблица 44

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Сtereo химия
1173		2.27 A	508.3	H
1174		2.20 A	533.2	H
1175		2.22 A	533.1	H
1176		1.91 A	523.2	H
1177		1.85 A	523.2	H
1178		1.79 A	436.1	H

1179		1.80 A	436.1	H
1180		2.07 A	502.1	H
1181		2.09 A	502.2	H
1182		1.73 A	458.2	H

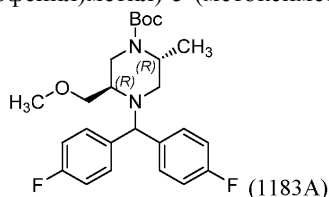
Пример 1183.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1183A.

трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

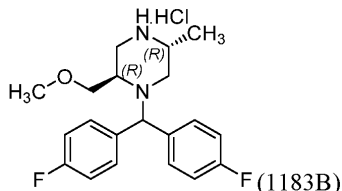


К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.35 ммоль) в THF (4 мл) добавляли NaH (20.8 мг, 0.87 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Метилиодид (0.07 мл, 1.04 ммоль) добавляли по каплям, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реак-

ционную смесь охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 77% выход). ЖХ-МС: m/z, 447.4 (M+H); время удерживания 2.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95) Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1183В.

(2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин гидрохлорид



К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазина гидрохлорида (65 мг, 84% выход). ЖХ-МС: m/z, 347.3 (M+H); время удерживания 1.49 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; буфер: 10 mM ацетат аммония, подвижная фаза А: буфер:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: буфер:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.2 мин - 100; скорость потока: 0.7 мл/мин.

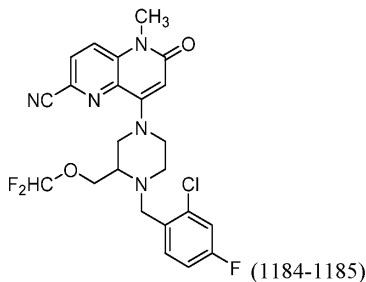
Пример 1183.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору (2R,5R)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазина гидрохлорида (50 мг, 0.14 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли DIPEA (0.03 мл, 0.14 ммоль) при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (48.1 мг, 0.14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 2 мин удерживание при 18% В, 18-67% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (14.4 мг, 18.8% выход). ЖХ-МС: m/z, 530.2 (M+H); время удерживания 2.31 мин. Колонка - Waters XBridge BEH C18 XR (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин; скорость потока: 1.1 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.10-8.18 (m, 1H), 8.01-8.08 (m, 1H), 7.46-7.68 (m, 4H), 7.14 (dt, J=11.74, 8.80 Гц, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 3.45-3.57 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.83 (br dd, J=11.74, 3.18 Гц, 1H), 2.37 (br d, J=11.25 Гц, 1H), 1.28 (d, J=6.36 Гц, 3H).

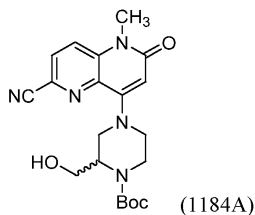
Примеры 1184 и 1185.

8-(4-(2-хлор-4-фторбензил)-3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1184А.

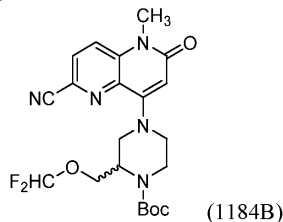
трет-Бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфоната (3.47 г, 10.4 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли трет-бутил 2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (1.5 г, 6.94 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (3.63 мл, 20.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и остаток растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (150 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (5-10% метанол/хлороформ; 40 г колонка с силикагелем) с получением трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2.415 г, 6.05 ммоль, 87% выход). ЖХ-МС: m/z = 400.1 (M+H); время удерживания 1.18 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1184В.

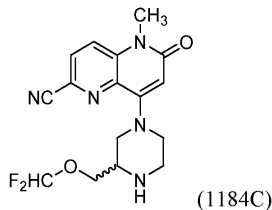
трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0.27 г, 0.68 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл)/воде (3 мл) добавляли ацетат калия (0.27 г, 2.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (1.05 мл, 6.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 10 ч. Через 10 ч реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (20 мл), обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл). Органический слой объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия с получением трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-карбоксилата (175 мг, 0.389 ммоль, 57.6% выход). ЖХ-МС: m/z = 450.1 (M+H); время удерживания 1.50 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1184С.

8-(3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, HCl



К раствору трет-бутил 4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-карбоксилата (170 мг, 0.38 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (0.1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и растирали с гексаном с получением 8-(3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, HCl (134 мг, 0.35 ммоль, 92% выход). ЖХ-МС: m/z = 350.1 (M+H); время удерживания

0.88 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Пример 1184 и 1185.

8-(4-(2-хлор-4-фторбензил)-3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-(3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, HCl (80 мг, 0.21 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.11 мл, 0.62 ммоль) с последующим добавлением 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензола (93 мг, 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта. Сырое соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - CHIRALPAK-ADH (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% аммиака в н-гексане:70; подвижная фаза В: 0.1% аммиака в IPA: 30; скорость потока: 1 мл/мин) с получением примера 1184 (4.4 мг, 4.3%) и примера 1185 (6.0 мг, 5.9%). Пример 1184: ЖХ-МС: m/z, 492.1 (M+H); время удерживания 2.21 мин; колонка - Xbridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.22-8.15 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, J=6.5, 8.7 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=2.6, 8.9 Гц, 1H), 7.24 (dt, J=2.7, 8.4 Гц, 1H), 6.91-6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, J=5.0, 10.6 Гц, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 10.8 Гц, 1H), 4.00 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.70 (d, J=14.4 Гц, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

Пример 1185: ЖХ-МС: m/z, 492.2 (M+H); время удерживания 2.21 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21-8.16 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, J=6.4, 8.6 Гц, 1H), 7.43 (dd, J=2.6, 8.9 Гц, 1H), 7.24 (dt, J=2.7, 8.6 Гц, 1H), 6.92-6.50 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, J=5.0, 10.6 Гц, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 10.8 Гц, 1H), 4.00 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.70 (d, J=14.2 Гц, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

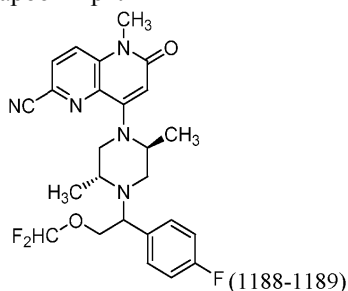
Примеры в табл. 45 получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 1184 и 1185, заменяя 1-(бромметил)-2-хлор-4-фторбензол на соответствующие бензгидрилбромиды или бензилбромиды в последовательности синтеза. Если в результате синтеза получали смесь диастереомеров, смесь разделяли с помощью либо препаративной хроматографии, либо препаративной хиральной хроматографии. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 45

Пример No.	Структура	ЖХ-МС RT и Метод	M+H	Стереохимия
1186		2.29 A	552.2	H
1187		2.29 A	552.2	H

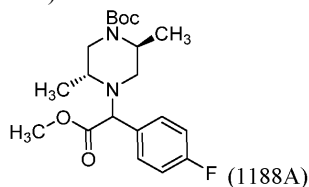
Примеры 1188 и 1189.

8-((2S,5R)-4-(2-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1188A.

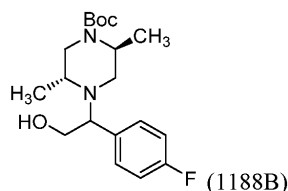
трет-Бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метокси-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.5 г, 7. ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли DIPEA (3.7 мл, 21 ммоль) и метил 2-бром-2-(4-фторфенил)ацетат (1.9 г, 7.7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого смолистого твердого вещества. Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 5% -10% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метокси-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2.35 г, 6.18 ммоль, 88% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 379.3 (M-H); время удерживания 1.13 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1188B.

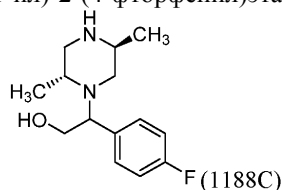
трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метокси-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.9 г, 2.37 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли NaBH_4 (0.45 г, 11.83 ммоль) и хлорид кальция (1.3 г, 11.83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл). Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и промывали рассолом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.75 г, 90% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: m/z , 353.5 (M+H); время удерживания 1.84 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1188С.

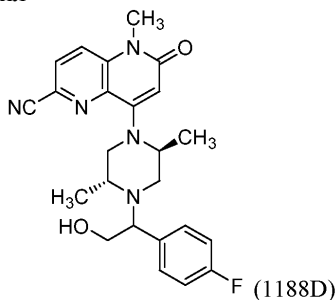
2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-ол, HCl



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0.85 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl в диоксане (2 мл, 65.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением в виде коричневого твердого вещества. Сырое соединение растирали с DCM и гексаном (1:4) с получением твердого остатка. Твердое вещество фильтровали с получением 2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-ола, HCl (0.2 г, 71% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: m/z , 253.4 (M+H); время удерживания 0.45 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1188D

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этан-1-ола, HCl (208 мг, 0.72 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.31 мл, 1.8 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (200 мг, 0.6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 мин и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под высоким вакуумом с получением коричневой смолы. Сырое соединение очищали с помощью флэш-хроматографии (используя 24 г колонку с силикагелем; применяя 88%-95% этилацетат/петролейный эфир) с получением 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0.46 ммоль, 77% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 436.2 (M+H); время удерживания 1.12-1.15 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10

мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1188 и 1189.

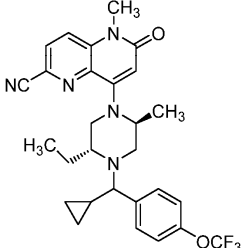
8-((2S,5R)-4-(2-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил. К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (3 мл)/воде (3 мл) добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (466 мг, 2.30 ммоль) и KOAc (90 мг, 0.918 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением коричневого масла. Сырое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка - Cellulose 4 (250×21.2) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле; скорость потока: 20 мл/мин; изократическая) с получением 8-((2S,5R)-4-(2-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила.

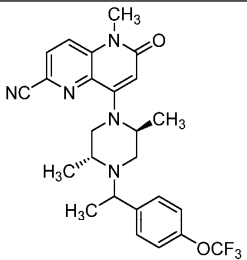
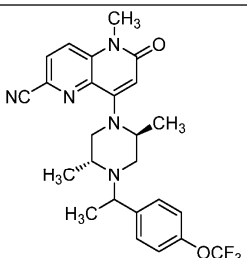
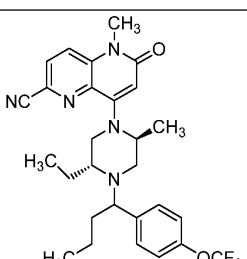
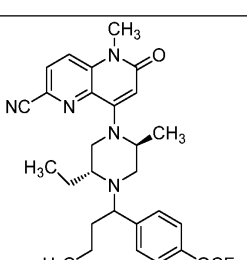
Пример 1188: (1.0 мг, 1.94 мкмоль, 0.84% выход). ЖХ-МС: m/z, 486.2 (M+H); время удерживания 2.147 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.11-8.17 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.21 (t, J=8.80 Гц, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.13 (dd, J=10.39, 5.26 Гц, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.90 (t, J=5.38 Гц, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 1.21 (d, J=6.36 Гц, 3H), 1.02 (d, J=6.36 Гц, 3H).

Пример 1189: (1.0 мг, 2.06 мкмоль, 0.9% выход). ЖХ-МС: m/z, 486.1 (M+H); время удерживания 2.161 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 2H), 6.56-6.67 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.31-4.43 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.05 (dd, J=10.39, 6.24 Гц, 1H), 3.82 (t, J=5.14 Гц, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.11 Гц, 3H), 1.09 (d, J=6.36 Гц, 3H).

Примеры в табл. 46 получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 1188-1189.

Таблица 46

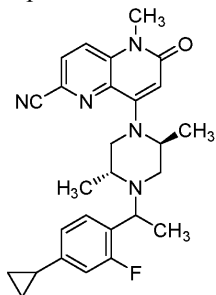
Пример No.	Структура	QC Метод IDs	Набл. в МС масса иона	Стерео химия	RT	Метод
1190		2	526.1	D	1.81	A

1191		2	499.9	H	1.58	B
1192		1	499.9	H	2.53	B
1193		1	444.1	H	2.78	A
1194		1	444.1	H	2.72	A

1195		2	582.2	H	2.09	A
1196		1	582.2	H	2.96	A
1197		1	538.3	H	2.71	A
1198		1	514.3	H	2.79	A
1199		1	514.3	H	2.68	A

Примеры 1200 и 1201.

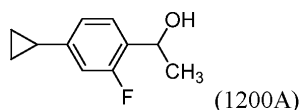
8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(1200-1201)

Промежуточное соединение 1200A.

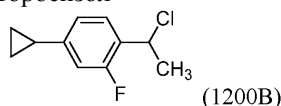
1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этан-1-ол



К перемешанному раствору 4-циклопропил-2-фторбензальдегида (0.65 г, 3.96 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли метилмагния хлорид (1.98 мл, 5.94 ммоль, 3 М в THF) по каплям при 0°C в атмосфере азота в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного хлорида аммония (80 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.4-7.29 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 5.17 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.0 Гц, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H).

Промежуточное соединение 1200B.

1-(1-хлорэтил)-4-циклопропил-2-фторбензол



К перемешанному раствору 1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этан-1-ола (0.6 г, 3.33 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли SOCl₂ (0.97 мл, 13.32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(1-хлорэтил)-4-циклопропил-2-фторбензола (0.59 г, 91% выход) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.59-7.37 (m, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 5.50-5.42 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.81 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

Примеры 1200 и 1201.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, гидрохлорида (100 мг, 0.30 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.16 мл, 0.9 ммоль) и 1-(1-хлорэтил)-4-циклопропил-2-фторбензол (71.4 мг, 0.36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ: колонка - CELLULOSE 5 [250×30 мм], 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH; изократическая) с получением примера 1200 и примера 1201.

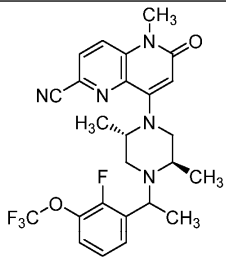
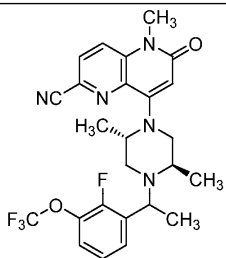
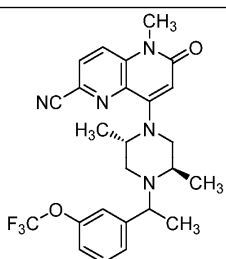
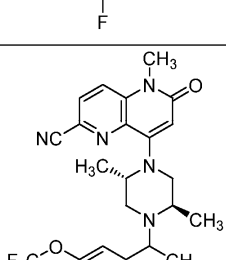
Пример 1200: (28.6 мг, 20% выход). ЖХ-МС: m/z = 460.3 (M+H); время удерживания 2.46 мин. (Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM NH₄OAc; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - Ascentis Express C18 (50×2.1) мм, 2.7 мкм; время (мин): 0-3% В: 0-100). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 6.95 (dd, J=1.5, 8.1 Гц, 1H), 6.86 (dd, J=1.7, 12.0 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.63 (br d, J=3.7 Гц, 1H), 3.97 (q, J=6.8 Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35 (br d, J=3.2 Гц, 1H), 2.98 (dd, J=3.4, 11.5 Гц, 1H), 2.80 (br dd, J=3.1, 5.7 Гц, 1H), 2.71 (dd, J=2.3, 11.6 Гц, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.23 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.00 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H).

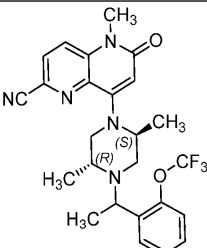
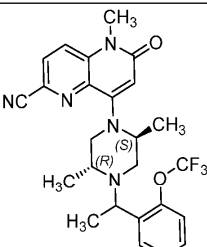
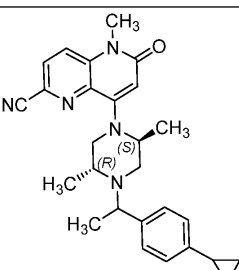
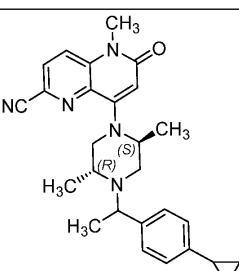
Пример 1200: (30.4 мг, 21% выход). ЖХ-МС: m/z = 460.3 (M+H); время удерживания 2.47 мин. (Метод ЖХ-МС: подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM NH₄OAc; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; колонка - Ascentis Express C18 (50×2.1) мм, 2.7 мкм; время (мин): 0-3; % В: 0-100). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.94 (dd, J=1.5, 8.1 Гц, 1H), 6.83 (dd, J=1.7, 12.0 Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.17 (d, J=4.6 Гц, 1H), 2.75 (dd, J=3.2, 11.5 Гц, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.16 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

Примеры в табл. 47 получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 1200 и 1201, применяя соответствующий альдегид. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 47

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1202		504.2	H	2.49 A
1203		504.2	H	2.50 A
1204		504.2	H	2.50 A
1205		504.2	H	2.46 A
1206		518.2	H	2.52 A
1207		518.2	H	2.55 A

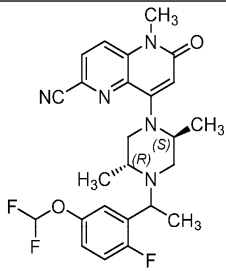
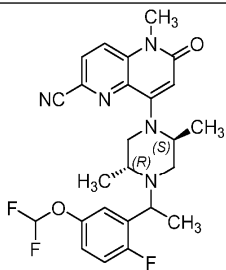
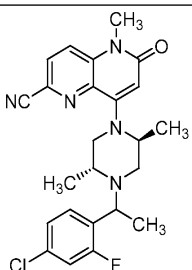
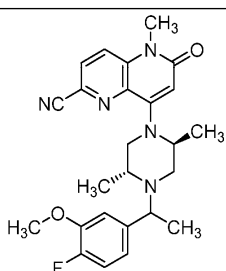
1208		504.2	H	2.44 A
1209		504.2	H	2.45 A
1210		504.2	H	2.49 A
1211		504.1	H	2.49 A

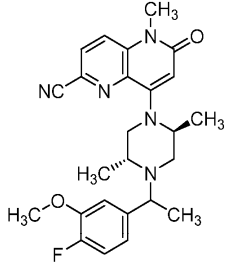
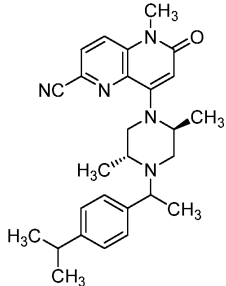
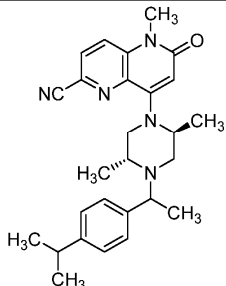
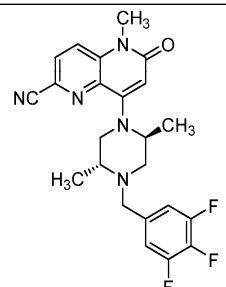
1212		486.2	H	2.5 A
1213		486.2	H	2.48 A
1214		442.2	H	2.46 A
1215		442.2	H	2.49 A

1216		482.2	H	2.41 A
1217		482.2	H	2.36 A
1218		474.3	H	2.57 A
1219		474.3	H	2.59 A

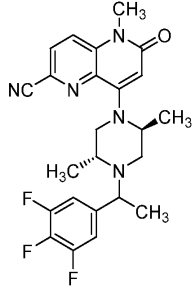
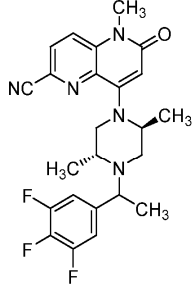
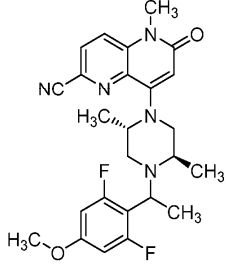
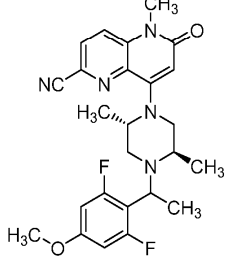
1220		456.3	H	2.55 A
1221		456.3	H	2.59 A
1222		453.2	H	1.96 A
1223		453.2	H	1.95 A

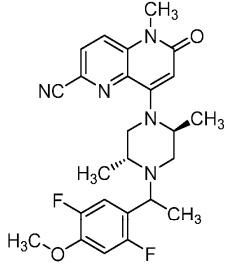
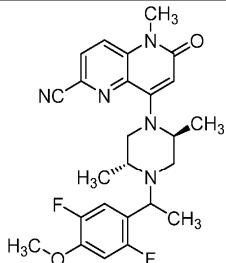
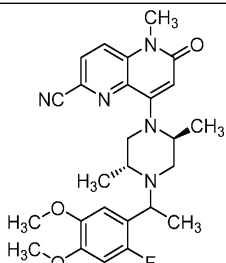
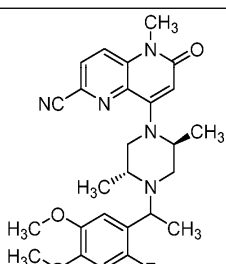
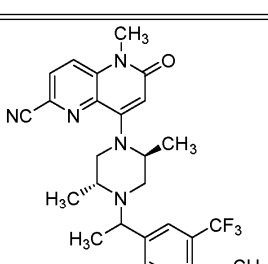
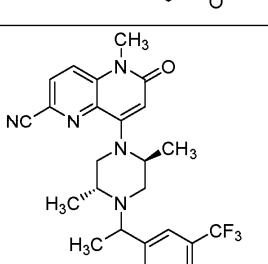
1224		469.2	H	1.84 A
1225		469.2	H	1.85 A
1226		445.1	H	2.08 A
1227		445.2	H	2.05 A

1228		486.3	H	2.26 A
1229		486.3	H	2.25 A
1230		454.1	H	2.41 A
1231		450.2	H	2.14 A

1232		450.2	H	2.16 A
1233		444.3	H	2.53 A
1234		444.3	H	2.56 A
1235		442.1	H	2.21 A

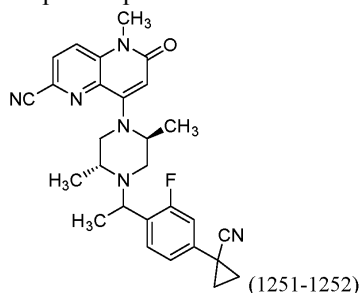
1236		450.2	H	2.21 A
1237		450.2	H	2.17 A
1238		469.2	H	1.76 A
1239		469.1	H	1.78 A

1240		456.1	H	2.32 A
1241		456.1	H	2.35 A
1242		468.3	H	2.22 A
1243		468.3	H	2.23 A

1244		468.3	H	2.17 A
1245		468.3	H	2.18 A
1246		480.3	H	2.02 A
1247		480.3	H	2.01 A
1249		500.3	H	2.28 A
1250		500.3	H	2.31 A

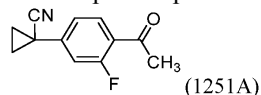
Примеры 1251 и 1252.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-цианоциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1251A.

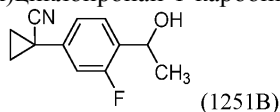
1-(4-ацетил-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил



К перемешанному раствору 1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрила (0.15 г, 0.63 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трет-бутил(1-этоксивинил)станнан (0.25 мл, 0.75 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36.1 мг, 0.03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 90°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества удаляли под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (24 г, растворитель: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(4-ацетил-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрила (80 мг, 63% выход). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7.79-7.89 (m, 1H), 7.45-7.05 (m, 2H), 2.57 (d, $J=4.1$ Гц, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H).

Промежуточное соединение 1251B.

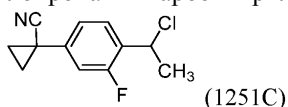
1-(3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил



К раствору 1-(4-ацетил-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрила (120 мг, 0.59 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaBH_4 (45 мг, 1.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , выпаривали под пониженным давлением с получением 1-(3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (100 мг, 83% выход). ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7.44-7.54 (m, 1H), 7.09 (br d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.95 (d, $J=11.4$ Гц, 1H), 5.18 (br dd, $J=3.8, 5.9$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J=7.1$ Гц, 1H), 1.50 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.1$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 1251C.

1-(4-(1-хлорэтил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил



К раствору 1-(3-фтор-4-(1-гидроксиэтил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила (80 мг, 0.39 ммоль) в дихлорметане (1.0 мл) добавляли SOCl_2 (0.14 мл, 1.95 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7.36-7.46 (m, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 6.60 (dd, $J=2.5, 12.0$ Гц, 1H), 5.38 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 1.84 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.42-0.25 (m, 2H).

Примеры 1251 и 1252.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-цианоциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила гидрохлорида (100 мг, 0.3 ммоль) в ацетонитриле (2.0 мл) добавляли DIPEA (0.16 мл, 0.9 ммоль) и 1-(4-(1-хлорэтил)-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил (80 мг, 0.36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, растворяли в этилацетате (40 мл) и промывали водой (5 мл × 2). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - CELLULOSE 5 [(250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза A: 0.1% DEA в ацетонитриле; подвижная фаза B: 0.1% DEA в ме-

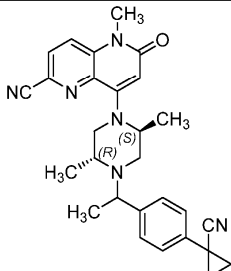
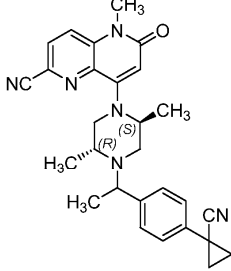
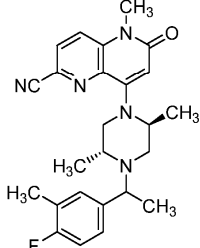
танолем)] с получением примеров 1251 и 1252.

Пример 1251: (7 мг, 5% выход). ЖХ-МС: $m/z = 485.2$ (M+H); время удерживания 1.25 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% ТФА:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% ТФА:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=1.8$, 8.2 Гц, 1H), 7.11 (dd, $J=2.0$, 11.5 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.03 (q, $J=6.4$ Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, $J=3.2$ Гц, 1H), 3.00 (dd, $J=3.5$, 11.1 Гц, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.24 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.02 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

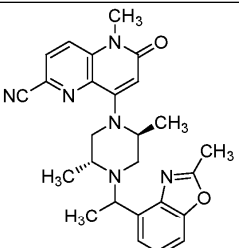
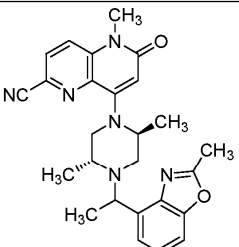
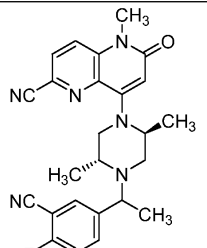
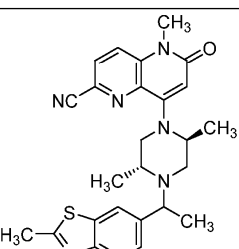
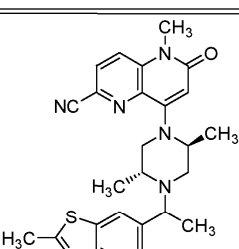
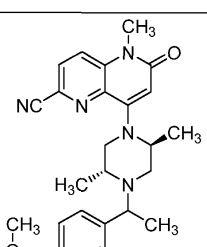
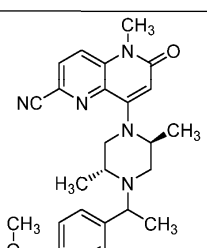
Пример 1252: (8.9 мг, 6% выход). ЖХ-МС: $m/z = 485.2$ (M+H); время удерживания 1.26 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% ТФА:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% ТФА:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=2.0$, 8.1 Гц, 1H), 7.08 (dd, $J=2.0$, 11.5 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 5H), 3.17 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.17 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.12 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Примеры в табл. 48 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 1251 и 1252, применяя соответствующий бромид. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 48

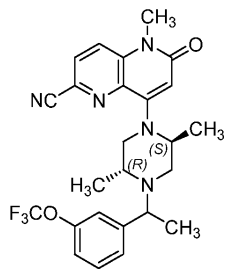
Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1253		467.2	H	2.09 А
1254		467.2	H	1.23 В
1255		434.2	H	2.42 А

1256		454.1	H	2.35 A
1257		454.1	H	2.38 A
1258		460.3	H	2.00 A
1259		460.1	H	2.04 A

1260		457.3	H	1.99 A
1261		457.3	H	1.99 A
1262		445.3	H	2.05 A
1263		473.3	H	2.01 A
1264		473.3	H	2.04 A
1265		446.3	H	2.07 A
1266		446.3	H	2.1 A

Примеры 1267 и 1268.

8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(1267-1268)

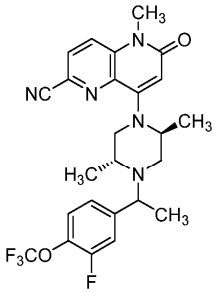
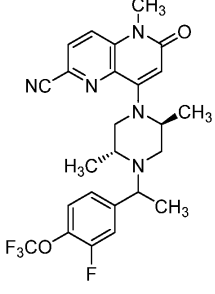
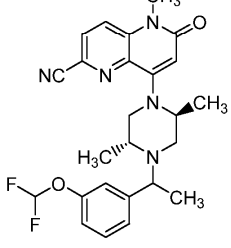
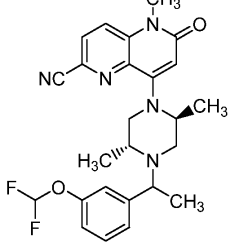
К суспензии 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.3 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.16 мл, 0.90 ммоль) и 1-(1-бромэтил)-3-(трифторметокси)бензол (97 мг, 0.36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - CELLULOSE-2 [(250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в метаноле]) с получением примеров 1267 и 1268.

Пример 1267: очищенные фракции выпаривали досуха с получением примера 1267 (6.3 мг, 4% выход). ЖХ-МС: m/z = 486.2 (M+H); время удерживания 1.44 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% TFA:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% TFA:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (br d, J=8.3 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.66 (br dd, J=2.8, 3.8 Гц, 1H), 3.78 (q, J=6.5 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.01 (dd, J=3.5, 11.4 Гц, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 6H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1268: (14 мг, 9% выход). ЖХ-МС: m/z = 486.2 (M+H); время удерживания 1.44 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% TFA:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% TFA:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.23 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 5H), 2.78 (dd, J=3.7, 12.0 Гц, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.10 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Примеры в табл. 49 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 1267 и 1268, применяя соответствующий бензилбромид/хлорид. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

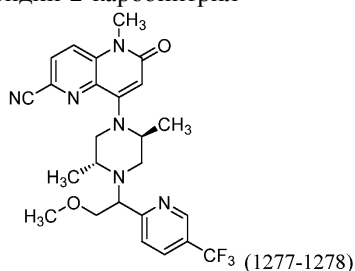
Таблица 49

Пример	Структура	M+H	Стеро	ЖХ-МС
No.			химия	RT и Метод
1269		504.2	H	2.51 А
1270		504.2	H	2.46 А
1271		468.2	H	2.20 А
1272		468.2	H	2.22 А

1273		477.2	H	2.03 A
1274		477.1	H	2.09 A
1275		468.3	H	2.21 A
1276		454.2	H	2.05 A

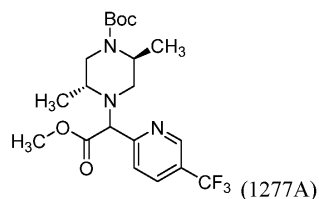
Примеры 1277 и 1278.

8-((2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1277А.

трет-Бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

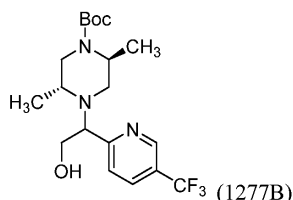


К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.35 г, 1.63 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.9 мл, 4.9 ммоль) и метил 2-бром-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетат (0.54 г, 1.79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г; применяя 6% -10% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.52 г, 74% выход). ЖХ-МС: m/z = 432.2 (M+H); время удерживания 2.19 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1277В.

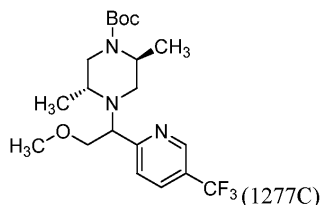
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-2-оксо-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.15 г, 0.35 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли NaBH_4 (0.07 г, 1.74 ммоль) и хлорид кальция (0.19 г, 1.74 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ЖХ-МС: m/z = 404.2 (M+H); время удерживания 1.84 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1277С.

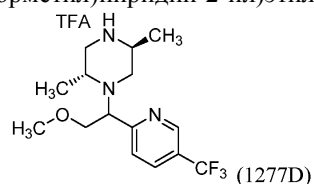
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.25 г, 0.62 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (50 мг, 1.24 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Через 30 мин добавляли метилиодид (0.06 мл, 0.93 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка с силикагелем; применяя 42-48% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 42% выход). ЖХ-МС: m/z = 418.2 (M+H); время удерживания 2.25 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1277D

(2R,5S)-1-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин, TFA



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0.26 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.2 мл, 2.6 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (2R,5S)-1-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазина, TFA (100 мг, 88% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 318.2$ (M+H); время удерживания 0.87 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1277 и 1278.

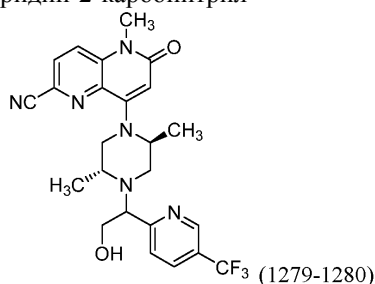
8-((2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору (2R,5S)-1-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазина, TFA (0.10 г, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.13 мл, 0.72 ммоль), 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (0.08 г, 0.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - CEL-LULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле, изократическая) с получением примеров 1277 и 1278.

Пример 1277: (3.5 мг, 3% выход). ЖХ-МС: $m/z = 501.3$ (M+H); время удерживания 1.99 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=1.6, 8.4$ Гц, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.11 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (br dd, $J=3.4, 11.7$ Гц, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.19 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.08 (d, $J=6.4$ Гц, 3H). Пример 1278: (11.9 мг, 10% выход). ЖХ-МС: $m/z = 501.2$ (M+H); время удерживания 1.96 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1H), 8.20 (dd, $J=2.1, 8.2$ Гц, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.80 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (br dd, $J=2.1, 3.3$ Гц, 1H), 3.99 (t, $J=5.3$ Гц, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=5.0, 10.1$ Гц, 1H), 3.66-3.43 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 2.92 (dd, $J=3.7, 11.7$ Гц, 1H), 2.13 (dd, $J=2.3, 11.6$ Гц, 1H), 1.17 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.11 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

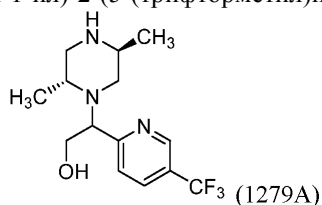
Примеры 1279 и 1280.

8-((2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1279А.

2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ол



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.29 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.2 мл, 2.6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением 2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ола (100 мг, 63% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $m/z = 304.2$ (M+H); время удерживания 0.53 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1279 и 1280.

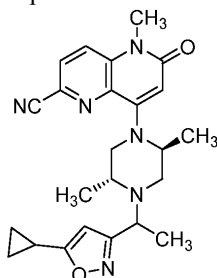
8-((2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этан-1-ола, TFA (0.1 г, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.13 мл, 0.72 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (0.08 г, 0.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA MeOH; изократический) с получением примеров 1279 и 1280.

Пример 1279: (9.1 мг, 8% выход). ЖХ-МС: $m/z = 487.2$ (M+H); время удерживания 1.65 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.65 (br t, J=4.8 Гц, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.26 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 3H).

Пример 1280: (11.1 мг, 9.3% выход). ЖХ-МС: $m/z = 487.2$ (M+H); время удерживания 1.65 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.92 (dd, J=3.7, 12.0 Гц, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Примеры 1281 и 1282.

8-((2S,5R)-4-(1-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(1281-1282)

К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (130 мг, 0.44 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.38 мл, 2.19 ммоль), 1-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этан-1-ол (94 мг, 0.61 ммоль) и (цианометил)триметилфосфоний иодид (212 мг, 0.87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - DAD:1-XBRIDGE C18 (150×4.6) мм, 5 мкм; DAD:2-SUNFIRE C18 (150×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: 10 мМ ацетат аммония в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 2.0 мл/мин). Фракции выпаривали и очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод: колонка - DAD-1-CELLULOSE-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; DAD-2-CELLULOSE-4 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% DEA в ACN; подвижная фаза В: 0.1% DEA в MeOH) с получением примера 1281: (5.0 мг, 3% выход). ЖХ-МС: $m/z = 433.2$ (M+H); время удерживания 1.80 мин, [метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.34-4.06 (m, 1H), 3.96 (q, J=6.5 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.03 (dd, J=3.4, 11.5 Гц,

1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.45 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.09-0.99 (m, 5H), 0.94-0.87 (m, 2H); и примера 1282 (4.4 мг, 2% выход). ЖХ-МС: m/z = 433.2 (M+H); время удерживания 1.18 мин. (Колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 0.1% TFA:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 0.1% TFA:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.79 (dd, J=3.5, 11.6 Гц, 1H), 2.18 (dd, J=3.1, 11.6 Гц, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.08-1.12 (m, 6H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H).

Примеры в табл. 50 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 1281 и 1282, применяя соответствующий спирт. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

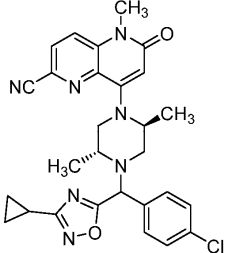
Таблица 50

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1283		449.3	H	1.41 А
1284		449.3	H	1.38 А

Примеры в табл. 51 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 735 и 736, применяя соответствующую бороновую кислоту. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

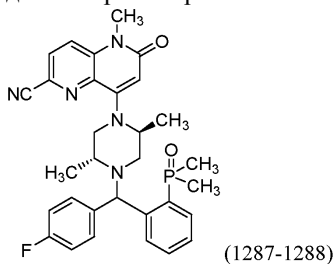
Таблица 51

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1285		530.2	H	2.31 А

1286		530.3	H	2.3 A

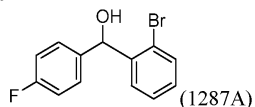
Примеры 1287 и 1288.

8-((2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1287A.

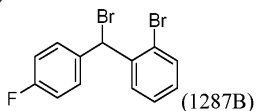
(2-бромфенил)(4-фторфенил)метанол



К перемешанному раствору 2-бромбензальдегида (2.0 г, 10.81 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) добавляли (4-фторфенил)магния бромид (10 мл, 10 ммоль, 1 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого соединения, которое очищали с помощью 24 г колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 0-30% этилацетат/петролейный эфир как элюент, с получением (2-бромфенил)(4-фторфенил)метанола (2.1 г, 89% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.50-7.62 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 1H), 6.92-7.07 (m, 2H), 6.20 (s, 1H).

Промежуточное соединение 1287B.

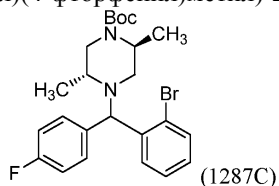
1-бром-2-(бром(4-фторфенил)метил)бензол



К перемешанному раствору (2-бромфенил)(4-фторфенил)метанола (500 мг, 1.78 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям BBr₃ (3.56 мл, 3.56 ммоль, 1 М в DCM) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NaHCO₃ (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 1-бром-2-(бром(4-фторфенил)метил)бензола (580 мг, 95% выход). ЖХ-МС: m/z, 263.1 (M-Br); время удерживания 2.13 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1287C.

трет-бутил (2S,5R)-4-((2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

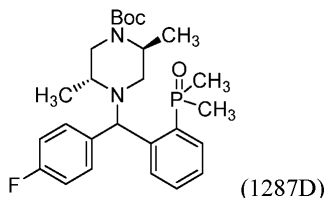


К раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2.33 ммоль) в сухом ацетонитриле (3.0 мл) добавляли 1-бром-2-(бром(4-фторфенил)метил)бензол (883 мг, 2.57 ммоль) и DIPEA (1.22 мл, 7.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение

24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью 12 г колоночной хроматографии на силикагеле Combiflash, применяя 0-100% этилацетат/петролейный эфир как элюент, с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.45 г, 40% выход). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm 7.75-7.89 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 4H), 6.91-7.17 (m, 3H), 5.02 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.51-3.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.37-1.65 (m, 9H), 1.14-1.33 (m, 3H), 0.82-1.05 (m, 3H).

Промежуточное соединение 1287D

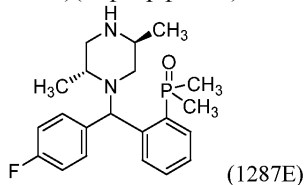
трет-бутил (2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



Перемешанную суспензию трет-бутил (2S,5R)-4-((2-бромфенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0.16 ммоль), диметилфосфин оксида (15 мг, 0.19 ммоль), XantPhos (6 мг, 9.43 мкмоль) и фосфата калия трехосновного (33 мг, 0.19 ммоль) в DMF (2 мл) продували аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением ацетата палладия (II) (2 мг, 7.85 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью 12 г колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 0-50% этилацетат/петролейный эфир как элюент, с получением трет-бутил (2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 67% выход). ЖХ-МС: m/z , 475.5 ($M+H$); время удерживания 1.94 и 1.98 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1287E

(2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)фенил)диметилфосфин оксид, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0.11 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0.11 мл, 1.37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)фенил)диметилфосфин оксида, соль TFA, в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 375.4 ($M+H$); время удерживания 1.03 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин, детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1287 и 1288.

8-((2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

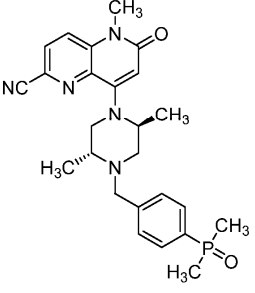
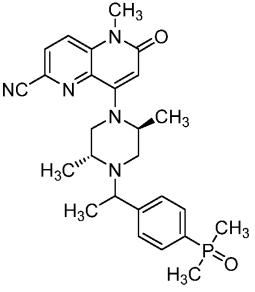
К суспензии (2-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)фенил)диметилфосфин оксида, TFA (88 мг, 0.18 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл), добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (60 мг, 0.18 ммоль) и бикарбонат натрия (45 мг, 0.54 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод хиральной ВЭЖХ: колонка - LUX C4 (250×21.2), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 23 мл/мин) с получением примеров 1287 и 1288.

Пример 1287 (2 мг, 2% выход); ЖХ-МС: m/z , 558.3 ($M+H$); время удерживания 1.85 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония;

скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, J=6.0, 8.4 Гц, 2H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.73-3.45 (m, 5H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.96 (br dd, J=3.3, 11.4 Гц, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 6H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H). Пример 1288: (2 мг, 1.8% выход); ЖХ-МС: m/z, 558.2 (M+H); время удерживания 1.89 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%]; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.41-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.71 (dd, J=5.9, 8.3 Гц, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 3.72-3.46 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.82 (dd, J=3.3, 11.4 Гц, 1H), 2.27 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.30 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.24-1.06 (m, 3H).

Соединения в табл. 52 получали, применяя соответствующий бромид, как описано для примера 1287 и 1288. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

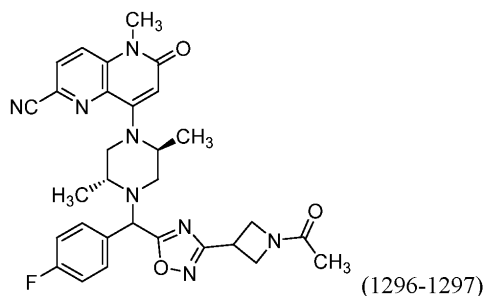
Таблица 52

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1289		464.2	H	1.27 А
1290		478.2	H	1.47 А

1291		478.2	H	1.49 A
1292		558.2	H	1.73 A
1293		558.3	H	1.32 B
1294		503.2	H	1.48 A
1295		503.2	H	1.50 A

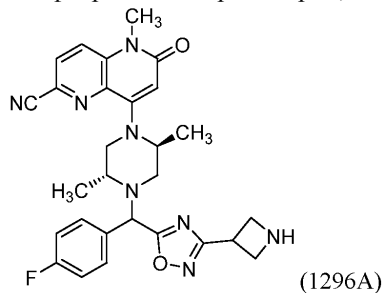
Примеры 1296 и 1297.

8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1296A.

8-((2S,5R)-4-((3-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил 3-(5-(((2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (0.15 г, 0.24 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.18 мл, 2.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением сырого соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением

8-((2S,5R)-4-((3-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (150 мг, 99% выход). ЖХ-МС: m/z , 529.3 (M+H); время удерживания 1.56 мин, колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% B за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.20-7.95 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 2H), 6.04 (br d, $J=15.4$ Гц, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 6H), 3.17 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.01-2.77 (m, 2H), 1.28-0.80 (m, 10H).

Примеры 1296 и 1297.

8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-((2S,5R)-4-((3-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.07 г, 0.13 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.07 мл, 0.53 ммоль) и ацetylхлорид (0.02 мл, 0.27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NaHCO_3 (5 мл). Смесь растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на 12 г колонке с силикагелем, элюируя 10% MeOH в DCM. Целевые фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ. (Метод хирального разделения: колонка - Cellulose-2 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле:метаноле (90:10)) с получением примеров 1296 и 1297.

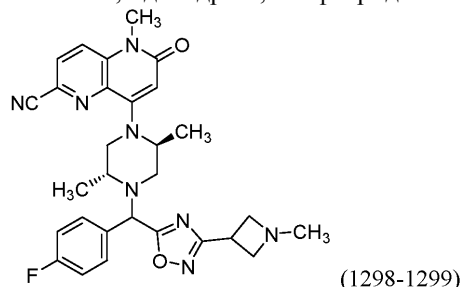
Пример 1296: (4.7 мг, 6% выход); ЖХ-МС: m/z , 571.3 m/z , (M+H); время удерживания 1.74 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза A: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза B: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % B: 0-100%]; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.69 (dd, $J=5.4, 8.6$ Гц, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 5H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.17 (m, 6H).

Пример 1297: (4.2 мг, 5.3% выход); ЖХ-МС: m/z , 571.2 (M+H); время удерживания 1.73 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза A: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза B: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония;

скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.35 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.00 (br dd, $J=1.8, 2.8$ Гц, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.76 (d, $J=3.2$ Гц, 3H), 1.22 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.03 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Примеры 1298 и 1299.

8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-(1-метилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



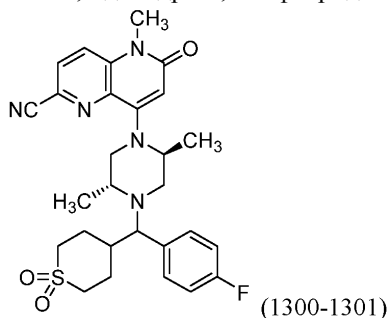
К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-((3-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.05 г, 0.1 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли формальдегид (4.3 мг, 0.14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Цианоборогидрид натрия (0.01 г, 0.19 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NaHCO_3 (5 мл). Реакционную смесь растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ. (Метод хирального разделения: колонка - Cellulose-4 (250×4.6 мм) 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле: изопропанол (90:10), изократический) с получением примеров 1298 и 1299.

Пример 1298: (3.6 мг, 7% выход); ЖХ-МС: m/z 543.2 (M+H); время удерживания 1.74 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 6H), 3.30-3.13 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 6H).

Пример 1299: (2.1 мг, 4% выход); ЖХ-МС: m/z , 543.3 (M+H); время удерживания 1.73 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 7H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 6H).

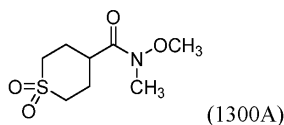
Примеры 1300 и 1301.

8-((2S,5R)-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1300А.

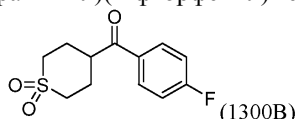
N-метокси-N-метилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксид



К перемешанному раствору тетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоновой кислоты 1,1-диоксида (1.0 г, 5.61 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (0.91 г, 5.61 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0.82 г, 8.42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM (2×50 мл), объединенный органический слой промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением N-метокси-N-метилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксида (1.2 г, 97% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 3.70 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 6H), 2.07-1.92 (m, 4H).

Промежуточное соединение 1300B.

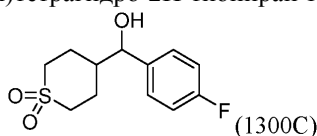
(1,1-диоксидтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метанон



К перемешанному раствору N-метокси-N-метилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбоксамид 1,1-диоксида (0.700 г, 3.16 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) добавляли (4-фторфенил)магния бромид (11.9 мл, 9.49 ммоль, 0.8 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением сырого продукта, который очищали с помощью 12 г колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 0-30% этилацетат/петролейный эфир как элюент, с получением (1,1-диоксидтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метанона (620 мг, 76% выход). ЖХ-МС: m/z, 274.0 (M+NH₄); время удерживания 1.02 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å; ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 15-100% В за 2.5 мин, скорость потока 1.5 мл/мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 2.0 мл/мин, затем 100-15% В за 0.1 мин; 0.1 мин удерживание при 15% В, скорость потока 1.5 мл/мин.

Промежуточное соединение 1300C.

4-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксид



К раствору (1,1-диоксидтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метанона (620 мг, 2.42 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли борогидрид натрия (275 мг, 7.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (20 мл), органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением 4-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидро-2Н-тиопирана 1,1-диоксида (550 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 276.2 (M+NH₄); время удерживания 1.00 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1300 и 1301.

8-((2S,5R)-4-((1,1-диоксидтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (170 мг, 0.57 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 4-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)тетрагидро-2Н-тиопиран 1,1-диоксид (222 мг, 0.86 ммоль), (цианометил)триметилфосфоний иодид (278 мг, 1.14 ммоль) и DIPEA (0.5 мл, 2.86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в микроволнах в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ. (Метод хиральной ВЭЖХ: колонка - Cellulose 4 (250×30 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в (ацетонитрил:MeOH = 70:30)) с получением примеров 1300 и 1301).

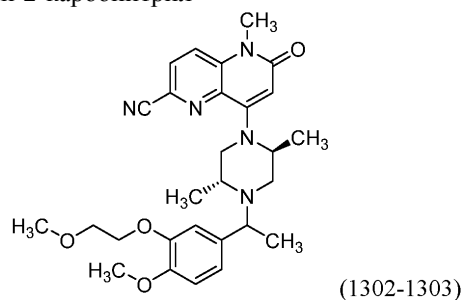
Пример 1300: (4.1 мг, 1.3% выход); ЖХ-МС: m/z, 538.3 (M+H); время удерживания 1.8 мин. [Метод

ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.38 (dd, J=5.7, 8.7 Гц, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.66 (d, J=6.6 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (dd, J=3.4, 12.5 Гц, 1H), 3.20-3.12 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.48 (br dd, J=1.7, 3.7 Гц, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 4H) 0.98 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1301: (1 мг, 0.33% выход); ЖХ-МС: m/z, 538.3 (M+H); время удерживания 1.82 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР С18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 мМ ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.35 (dd, J=5.7, 8.7 Гц, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 6H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.98 (br d, J=12.5 Гц, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.37-1.13 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 7H).

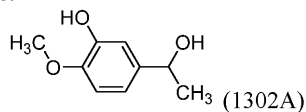
Примеры 1302 и 1303.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1302A.

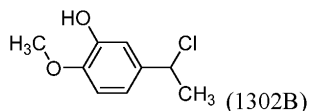
5-(1-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенол



К раствору 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (2 г, 13.15 ммоль) в THF (30 мл) медленно добавляли метилмагния хлорид (9.6 мл, 28.9 ммоль, 3 М в THF) при 0°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl (20 мл). Реакционную смесь растворяли в этилацетате (100 мл), органический слой промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на 24 г колонке с силикагелем, элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 5-(1-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенола (2.2 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 167.1 (M-H); время удерживания 0.58 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC ВЕН С18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1302В.

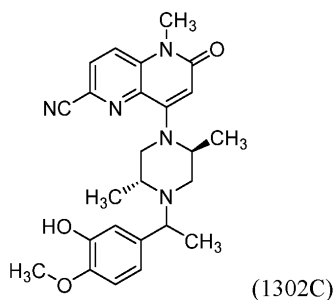
5-(1-(1-хлорэтил)-2-метоксифенол



К перемешанному раствору 5-(1-(1-гидроксиэтил)-2-метоксифенола (340 мг, 2.02 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (0.44 мл, 6.06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и выпаривали досуха с получением 5-(1-(1-хлорэтил)-2-метоксифенола (375 мг, 99% выход). ЖХ-МС: m/z, 151.0 (M-Cl); время удерживания 0.95 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC ВЕН С18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1302С.

8-((2S,5R)-4-(1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0.67 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли 5-(1-хлорэтил)-2-метоксифенол (251 мг, 1.35 ммоль), DIPEA (0.35 мл, 2.02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на 12 г колонке с силикагелем, элюируя 10% MeOH в DCM. Целевые фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((2S,5R)-4-(1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (250 мг, 83% выход). ЖХ-МС: m/z , 448.2 (M+H); время удерживания 1.45 и 1.46 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1302 и 1303.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

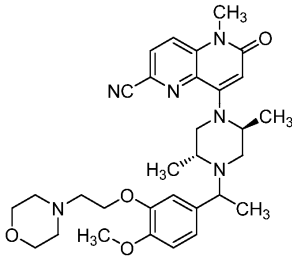
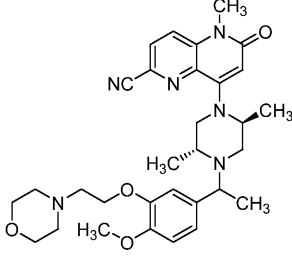
К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-4-(1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.22 ммоль) в сухом DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (93 мг, 0.67 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, и добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (62 мг, 0.45 ммоль). Реакционную смесь нагревали 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ. (Метод хиральной ВЭЖХ: колонка - Cellulose 5 (250×30 мм), 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, изократический) с получением примеров 1302 и 1303.

Пример 1302: (7.7 мг, 6.7% выход); ЖХ-МС: m/z , 506.3 (M+H); время удерживания 1.9 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%].

Пример 1303: (6.6 мг, 5.8% выход); ЖХ-МС: m/z , 506.4 (M+H); время удерживания 1.92 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%).

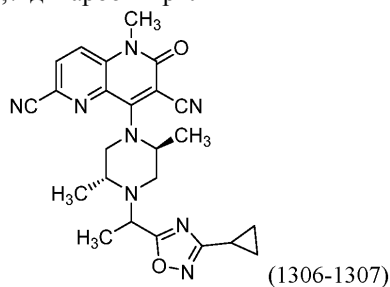
Соединения в табл. 53 получали из фенольного промежуточного соединения, применяя соответствующие алкилбромиды, как описано для примеров 1302 и 1303. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 53

При мер No.	Структура	M+H	Стерео химия	ЖХ-МС RT и Метод
1304		561.4	H	1.77 A
1305		561.4	H	1.79 A

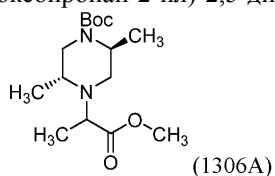
Примеры 1306 и 1307.

8-((2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил



Промежуточное соединение 1306A.

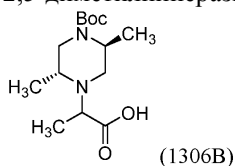
трет-Бутил (2S,5R)-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2.33 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) добавляли метил 2-бромпропаноат (468 мг, 2.80 ммоль) и DIPEA (1.22 мл, 7.00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии Combiflash на 24 г колонке с силикагелем, применяя 0-30% этилацетат в петролейном эфире как элюент, с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (620 мг, 88% выход) в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС: m/z, 301.2 (M+H); время удерживания 2.941 и 3.094 мин, колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм), 2.6 мкм; подвижная фаза A: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% B за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% B; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1306B.

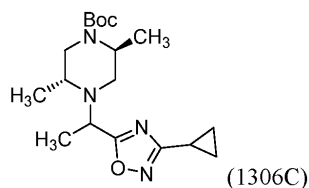
2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропановая кислота



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 1.07 ммоль) в сухом MeOH (6.0 мл) добавляли воду (1.5 мл) и KOH (179 мг, 3.20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который разбавляли толуолом (3×10 мл), выпаривали и высушивали под высоким вакуумом с получением калиевой соли 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты (350 мг, 86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z, 287.3 (M+H); время удерживания 0.67 и 0.69 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1306C.

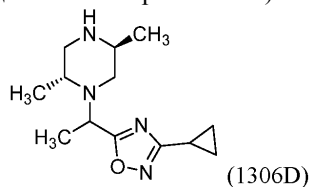
трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 2-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пропановой кислоты, калиевой соли (450 мг, 1.38 ммоль) в DMF (8.0 мл) добавляли BOP (1.22 г, 2.77 ммоль) и триэтиламин (0.58 мл, 4.15 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на 24 г колонке с силикагелем, применяя 0-100% этилацетат/петролейный эфир. Фракции концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 93% выход). ЖХ-МС: m/z, 351.2 (M+H); время удерживания 2.218 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 15-100% В за 2.5 мин, скорость потока 1.5 мл/мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В, скорость потока 2.0 мл/мин, затем 100-15% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин; 0.1 мин удерживание при 15% В, скорость потока 1.5 мл/мин].

Промежуточное соединение 1306D

3-циклопропил-5-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-1,2,4-оксадиазол, TFA



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (450 мг, 1.28 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0.1 мл, 1.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 3-циклопропил-5-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-1,2,4-оксадиазола, соль TFA (320 мг, 68.4% выход). ЖХ-МС: m/z, 251.0 (M+H); время удерживания 0.87 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 0.1% TFA в воде Milli-Q; подвижная фаза В: 0.1% TFA в ацетонитриле; градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин, затем 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин; 1 мин удерживание при 20% В, скорость потока 1.5 мл/мин.

Примеры 1306 и 1307.

8-((2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил.

К перемешанному раствору 3-циклопропил-5-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-1,2,4-оксадиазола, TFA (132 мг, 0.36 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли 3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (100 мг, 0.28 ммоль) и DIPEA (0.15 мл, 0.84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной SFC (метод хиральной SFC: колонка - Luxcellulose-2 (250×50 мм) 5 мкм, % CO₂ = 65%; состав растворителя: 35% метанола (100%), об-

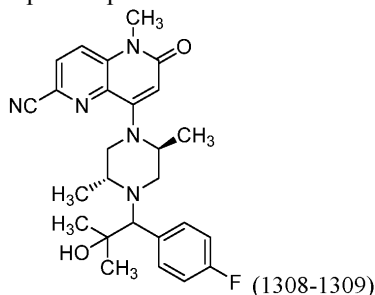
шая скорость потока: 4.0 г/мин, обратное давление: 120 бар; температура: 35°C; УФ детектирование: 235 нм] с получением примеров 1306 и 1307.

Пример 1306: (42.2 мг, 64.6% выход): ЖХ-МС: m/z , 459.2 (M+H); время удерживания 1.86 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.33-8.24 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.34 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 3.91 (dd, $J=3.1, 12.3$ Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.27 (dd, $J=4.4, 12.7$ Гц, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.41 (dd, $J=5.1, 11.5$ Гц, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.49 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.16 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.1$ Гц, 5H).

Пример 1307: (18.4 мг, 28.2% выход): ЖХ-МС: m/z , 459.2 (M+H); время удерживания 1.88 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge ВЕН ХР C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.30-8.24 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.24 (q, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.11 (dd, $J=3.3, 12.6$ Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.21 (dd, $J=3.5, 11.6$ Гц, 1H), 2.48 (br d, $J=3.4$ Гц, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.42 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.24 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.86 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

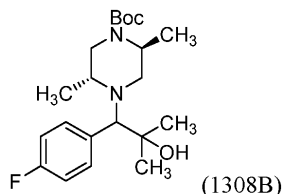
Примеры 1308 и 1309.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1308A.

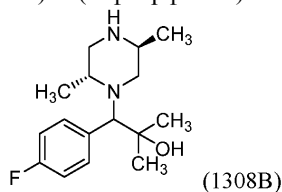
трет-Бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-метокси-2-оксоэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1.314 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (6 мл) добавляли метилмагния бромид (2.63 мл, 5.26 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH_4Cl (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), органический слой промывали водой (20 мл), рассолом (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на 12 г колонке с силикагелем, применяя 0-100% этилацетат/петролейный эфир как элюент, с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (410 мг, 82% выход). ЖХ-МС: m/z , 381.2 (M+H); время удерживания 3.63 мин; колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1308B.

1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол, TFA



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.53 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.4 мл, 5.26 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ола, соль TFA (200 мг, 96% выход). ЖХ-МС: m/z , 281.4 (M+H); время удерживания 1.09 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1308 и 1309.

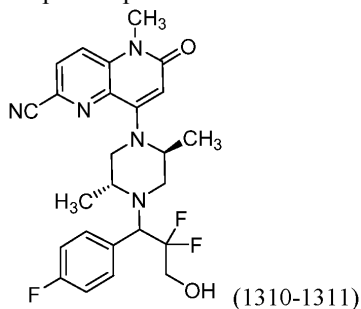
8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К суспензии 1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-1-(4-фторфенил)-2-метилпропан-2-ол, TFA (84 мг, 0.3 ммоль) в сухом ацетонитриле (3 мл) добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (100 мг, 0.3 ммоль) и бикарбонат натрия (76 мг, 0.9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ (метод хиральной ВЭЖХ: колонка - Cellulose 4 (250×21.2 мм) 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин) с получением примеров 1308 и 1309. Пример 1308: (24 мг, 16% выход): ЖХ-МС: m/z , 464.2 (M+H); время удерживания 2.0 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%]; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1H), 8.03-8.08 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=8.4$, 6.0 Гц, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 5H), 3.42-3.50 (m, 3H), 2.73-2.82 (m, 1H), 1.13 (d, $J=6.1$ Гц, 3H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

Пример 1309: (15.4 мг, 11% выход): ЖХ-МС: m/z , 464.2 (M+H); время удерживания 1.98 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%]; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.10-8.15 (m, 1H) 8.01-8.07 (m, 1H) 7.48 (dd, $J=8.56$, 5.87 Гц, 2H) 7.10-7.16 (m, 2H) 5.97 (s, 1H) 4.52-4.63 (m, 1H) 4.32 (s, 1H) 3.54-3.64 (m, 3H) 3.49-3.53 (m, 4H) 2.79 (d, $J=1.71$ Гц, 2H) 1.24 (d, $J=6.60$ Гц, 3H) 1.15 (s, 3H) 0.98-1.08 (m, 6H).

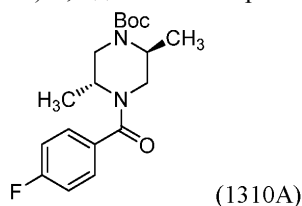
Примеры 1310 и 1311.

8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1310A.

трет-Бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

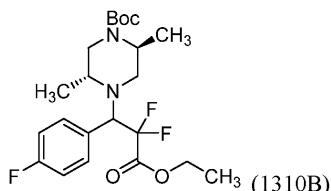


К раствору 4-фторбензойной кислоты (330 мг, 2.36 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0.6 мл, 3.53 ммоль) и НАТУ (1.35 г, 3.53 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (505 мг, 2.36 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям в атмосфере азота, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли под

пониженным давлением, смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 24 г с силикагелем; растворитель: 45-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 50% выход). ЖХ-МС: m/z, 337.3 (M+H); время удерживания 1.70 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1310В.

трет-бутил (2S,5R)-4-(3-этоксидифтор-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат

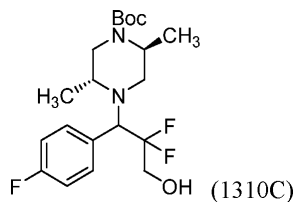


Стадия-1: К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2.97 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли карбонил хлорбис(трифенилфосфин)иридий (I) (0.23 г, 0.30 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли 1,1,3,3-тетраметилдисилоксан (1.1 мл, 5.95 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин.

Стадия-2: В отдельной круглодонной колбе цинк (1.3 г, 19.32 ммоль) суспендировали в тетрагидрофуране (10 мл), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при 70°C в течение 5 мин. Далее этил 2-бром-2,2-дифторацетат (3.9 г, 19.32 ммоль) добавляли при 70°C. Через 5 мин добавляли раствор со Стадии-1, и температуру реакционной смеси поддерживали при 70°C в течение еще 2 ч, и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию останавливали 10% водным NaHCO₃ и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 24 г с силикагелем; растворитель: 40-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(3-этоксидифтор-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 45% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 445.4 (M+H); время удерживания 2.27 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1310С.

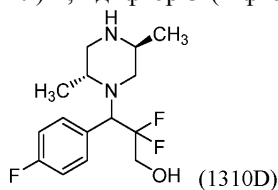
трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(3-этоксидифтор-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.45 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ЛАН (0.4 мл, 0.90 ммоль, 2.4 М в THF) по каплям в течение 2 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl, и смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 12 г с силикагелем; растворитель: 2-3% MeOH в хлороформе) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 66% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 403.4 (M+H); время удерживания 1.99 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1310D

3-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-ол, TFA



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0.30 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.23 мл, 2.98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 3-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-ола, TFA (120 мг, 97%) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 303.3 (M+H); время удерживания 0.80 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1310 и 1311.

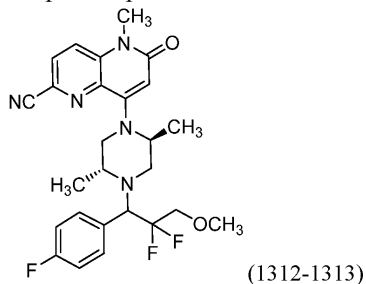
8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии 3-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2,2-дифтор-3-(4-фторфенил)пропан-1-ола, TFA (135 мг, 0.45 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.4 мл, 2.24 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (100 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 12 г с силикагелем; растворитель: 2-3% MeOH в хлороформе) с получением диастереомерной смеси. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин; изократический) с получением примеров 1310 и 1311. Пример 1310: (8.7 мг, 8% выход); ЖХ-МС: m/z, 486.2 (M+H); время удерживания 1.80 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.52 (dd, J=5.7, 8.2 Гц, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.03 (br d, J=1.2 Гц, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 5H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.36 (br dd, J=7.2, 11.6 Гц, 1H), 1.07-1.02 (m, 6H).

Пример 1311: (7.4 мг, 7% выход). ЖХ-МС: m/z, 486.2 (M+H); время удерживания 1.81 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.4, 5.7 Гц, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.53 (t, J=6.1 Гц, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.32-4.44 (m, 1H), 3.83-4.00 (m, 1H), 3.42-3.70 (m, 7H), 2.83 (dd, J=11.6, 3.1 Гц, 1H), 2.63 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 1.18 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.4 Гц, 3H).

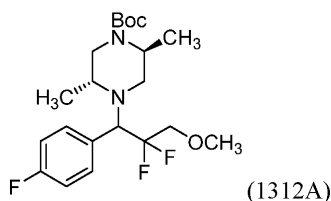
Примеры 1312 и 1313.

8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1312A.

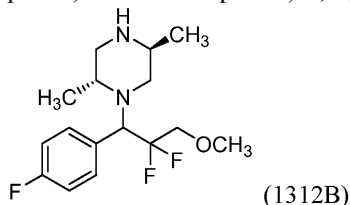
трет-Бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.50 ммоль) в THF (4 мл) добавляли NaH (60 мг, 1.50 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Метилиодид (0.062 мл, 0.99 ммоль) добавляли при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали ледяной водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл), Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 12 г с силикагелем; растворитель: 2-3% MeOH в хлороформе) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 73% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 417.4 (M+H); время удерживания 2.25 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1312В.

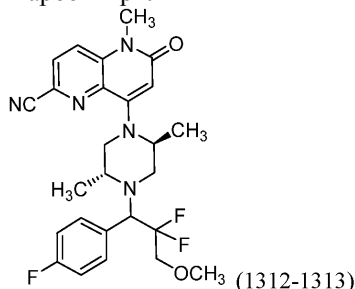
(2R,5S)-1-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин, TFA



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.24 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.2 мл, 2.40 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением (2R,5S)-1-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазина, TFA (80 мг, 77% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 317.3 (M+H); время удерживания 1.11 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1312 и 1313.

8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору (2R,5S)-1-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазина, TFA (150 мг, 0.35 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.6 мл, 3.49 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (175 мг, 0.52 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 12 г с силикагелем; растворитель: 2-3% MeOH в хлороформе) с получением диастереомерной смеси. Смесь диастереомеров дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-2 (250×4.6) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0.1% DEA в ACN, подвижная фаза В: 0.1% DEA в MeOH, градиент = 0-100% В за 12 мин) с получением примеров 1312 и 1313.

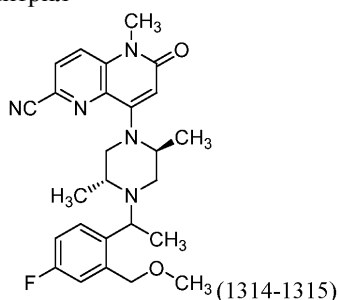
Пример 1312: (7.1 мг, 4% выход); ЖХ-МС: m/z, 500.3 (M+H); время удерживания 2.09 мин; колонка

- XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06-8.11 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 5.6 Гц, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 3.78-3.94 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 5 H), 3.34 (s, 3H, слияние с растворителем (merged with solvent moisture peak)), 3.09-3.23 (m, 2H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.02 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1313: (10 мг, 6% выход). ЖХ-МС: m/z, 500.2 (M+H); время удерживания 2.11 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.98-8.12 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 1H), 3.49-3.71 (m, 5H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Гц, 3H).

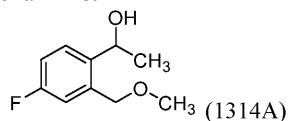
Примеры 1314 и 1315.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1314А.

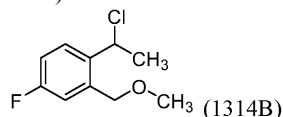
1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этан-1-ол



К перемешанному раствору 1-бром-4-фтор-2-(метоксиметил)бензола (1 г, 4.57 ммоль) в THF (10 мл) добавляли н-бутиллитий (2.2 мл, 5.48 ммоль, 2.5 М в н-гексане) по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли ацетальдегид (1.3 мл, 22.83 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч и охлаждали до 0°C. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 24 г с силикагелем; растворитель: 65-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этан-1-ола (0.3 г, 36% выход) в виде рацемата. ЖХ-МС: m/z, 202.2 (M+H); время удерживания 1.50 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX- XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин).

Промежуточное соединение 1314В.

1-(1-хлорэтил)-4-фтор-2-(метоксиметил)бензол



К раствору 1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этан-1-ола (0.2 г, 1.09 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли тионилхлорид (0.4 мл, 5.43 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, совместно дистиллировали с ацетонитрилом (2×5 мл) и высушивали с получением 1-(1-хлорэтил)-4-фтор-2-(метоксиметил)бензола (150 мг, 68% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 (dd, J=8.3, 5.8 Гц, 1H), 7.14-7.28 (m, 2H), 5.53 (q, J=6.9 Гц, 1H), 4.63 (d, J=12.5 Гц, 1H), 4.49 (d, J=13.1 Гц, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.0 Гц, 3H).

Примеры 1325 и 1326.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

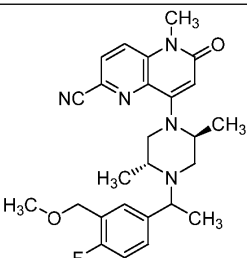
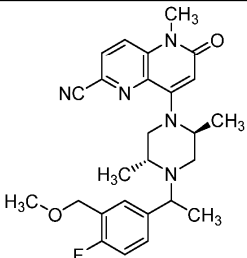
К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.1 г, 0.34 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (0.14 г, 1.68 ммоль) и 1-(1-хлорэтил)-4-фтор-2-(метоксиметил)бензол (0.07 г, 0.34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-5 (250×30) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 35 мл/мин, изократический) с получением примеров 1314 и 1315.

Пример 1314: (19 мг, 12% выход); ЖХ-МС: m/z, 464.2 (M+H); время удерживания 2.24 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.21-8.13 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.59 (dd, J=6.4, 8.3 Гц, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.88 (q, J=6.1 Гц, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98 (dd, J=3.4, 11.5 Гц, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.22 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.01 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1315: (25 мг, 16% выход). ЖХ-МС: m/z, 464.2 (M+H); время удерживания 2.21 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.00-8.13 (m, 1H), 7.63 (dd, J=9.4, 6.0 Гц, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.47-4.59 (m, 2H), 4.29-4.42 (m, 1H), 3.66-3.87 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 5H), 3.34 (s, 3H, obscured with moisture peak), 2.70-2.80 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.06 (d, J=6.6 Гц, 3H).

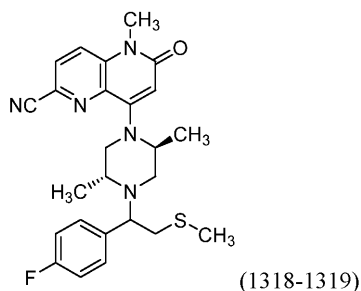
Примеры в табл. 54 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 1314 и 1315, применяя соответствующие арилбромиды. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась

Таблица 54

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1316		464.2	H	2.17 А
1317		464.2	H	2.29 А

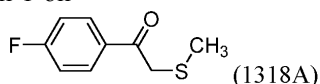
Примеры 1318 и 1319.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1318A.

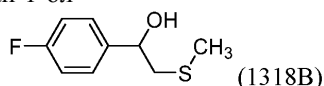
1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этан-1-он



К раствору 2-бром-1-(4-фторфенил)этан-1-она (3 г, 13.82 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли тиометоксид натрия (1.94 г, 27.6 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, экстрагировали EtOAc (100 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 40 г с силикагелем; растворитель: 40-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этан-1-она (2 г, 79% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 (dd, J=5.5, 9.0 Гц, 2H), 7.47-7.21 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1318B.

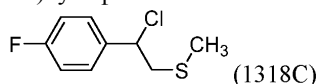
1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этан-1-ол



К раствору 1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этан-1-она (0.6 г, 3.26 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли борогидрид натрия (0.37 г, 9.77 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl. Метанол выпаривали под пониженным давлением. Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 12 г с силикагелем; растворитель: 40-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этан-1-ола (0.5 г, 82% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.35-7.44 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 5.42-5.54 (m, 1H), 4.62-4.75 (m, 1H), 2.69 (dd, J=8.7, 6.5 Гц, 2H), 2.00 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1318C.

(2-хлор-2-(4-фторфенил)этил)(метил)сульфан



К раствору 2-(метилтио)-1-фенилэтан-1-ола (0.4 г, 2.38 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли тионилхлорид (0.9 мл, 11.89 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, разбавляли ацетонитрилом (2×5 мл), растворитель выпаривали и высушивали с получением (2-хлор-2-(4-фторфенил)этил)(метил)сульфана (0.3 г, 68% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.51-7.59 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 5.31 (t, J=7.5 Гц, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

Примеры 1318 и 1319.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.3 г, 1.01 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (0.42 г, 5.04 ммоль) и (2-хлор-2-(4-фторфенил)этил)(метил)сульфан (0.21 г, 1.01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-4 (250×21.2) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примера 1318 и примера 1319.

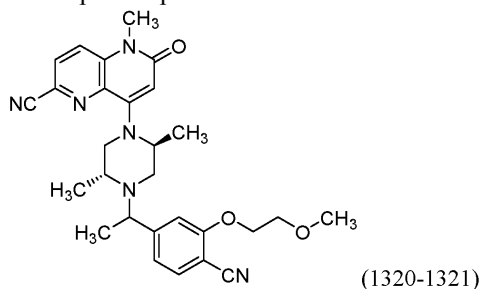
Пример 1318: (6 мг, 1.3%); ЖХ-МС: m/z, 466.2 (M+H); время удерживания 2.16 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% B за 3 мин; тем-

пература: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.83 (dd, $J=4.9, 8.3$ Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.20 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

Пример 1319: (1.0 мг 0.2%). ЖХ-МС: m/z , 466.3 (M+H); время удерживания 2.19 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.31-4.43 (m, 1H), 3.72 (br d, $J=3.7$ Гц, 2H), 3.48-3.58 (m, 5H), 2.95-3.03 (m, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.09 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

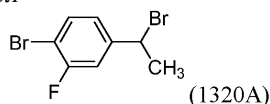
Примеры 1320 и 1321.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1320А.

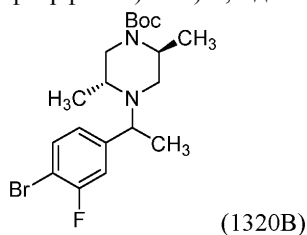
1-бром-4-(1-бромэтил)-2-фторбензол



К перемешанному раствору 1-(4-бром-3-фторфенил)этан-1-ола (1 г, 4.57 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли BBr_3 (9.1 мл, 9.13 ммоль, 1 М в DCM) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали ледяной водой (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-бром-4-(1-бромэтил)-2-фторбензола (1.1 г, 85% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.69-1.13 (m, 1H), 7.47-7.66 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 5.50 (q, $J=6.8$ Гц, 1H), 1.98 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1320В.

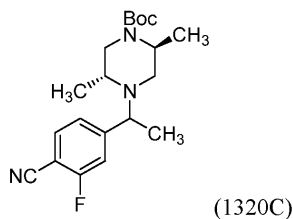
трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-бром-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.5 г, 2.33 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (0.98 г, 11.67 ммоль) и 1-бром-4-(1-бромэтил)-2-фторбензол (0.66 г, 2.33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 24 г с силикагелем; растворитель: 40-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением диастереомерной смеси трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-бром-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.3 г, 27% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z , 416.2 (M+2); время удерживания 3.55 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX-XB-C18 (75×3 мм - 2.6 мкм); подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 4 мин, скорость потока 1.0 мл/мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В, скорость потока 1.5 мл/мин; затем градиент: 100-20% В за 0.1 мин, скорость потока 1.5 мл/мин).

Промежуточное соединение 1320С.

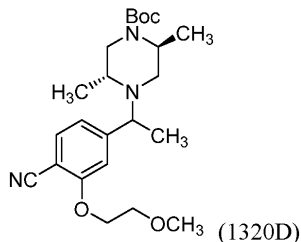
трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-бром-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.6 г, 3.85 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли цинк (0.38 г, 5.78 ммоль) и цианид цинка (1.35 г, 11.56 ммоль) в атмосфере аргона с последующим добавлением дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен]палладия (II) (0.29 г, 0.38 ммоль) и TEA (2.2 мл, 15.41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (30 мл), и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 40 г с силикагелем; растворитель: 40-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.2 г, 86% выход). ЖХ-МС: m/z, 362.1 (M+H); время удерживания 2.17 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1320D.

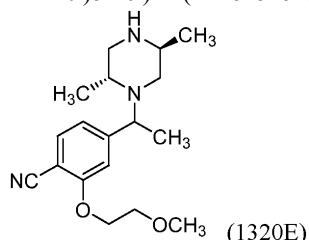
трет-Бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0.83 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли 2-метоксиэтан-1-ол (63 мг, 0.83 ммоль) и трет-бутоксид калия (190 мг, 1.66 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл), промывали водой и рассолом, органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 12 г с силикагелем; растворитель: 40-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением диастереомерной смеси трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 72% выход). ЖХ-МС: m/z, 418.2 (M+H); время удерживания 2.09 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1320E

4-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрил, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.36 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0.14 мл, 1.80 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением и высушивали с получением диастереомерной смеси 4-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрила, TFA (120 мг, 63% выход). ЖХ-МС: m/z, 318.2 (M+H); время удерживания 0.89 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B:

10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1320 и 1321.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 4-(1-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)этил)-2-(2-метоксиэтокси)бензонитрила (100 мг, 0.32 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (130 мг, 1.57 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (105 мг, 0.32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-5 (250×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в ACN:MeOH (1:1), скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примеров 1320 и 1321.

Пример 1320: (2.6 мг, 1.6%); ЖХ-МС: m/z, 501.3 (M+H); время удерживания 1.99 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 2H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (dd, J=11.4, 3.3 Гц, 1H), 2.76 (br d, J=2.2 Гц, 2H), 1.24-1.29 (m, 6H), 1.03 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1321: (4.7 мг, 3.0%). ЖХ-МС: m/z, 501.3 (M+H); время удерживания 1.99 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.68 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.72 (t, J=4.4 Гц, 2H), 3.50-3.66 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.13 (d, J=6.6 Гц, 3H).

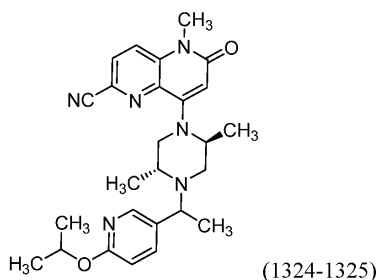
Примеры в табл. 55 получали в соответствии с общим способом, описанным в примерах 1320 и 1321, применяя соответствующий 2-(диметиламино)этан-1-ол. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась

Таблица 55

При мер No.	Структура	M+H	Стерео химия	ЖХ-МС RT и Метод
1322		514.3	H	1.68 А
1323		514.3	H	1.69 А

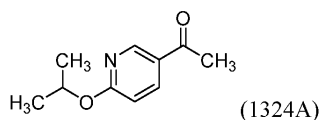
Примеры 1324 и 1325.

8-((2S,5R)-4-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1324A.

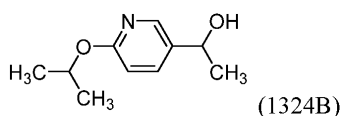
1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-он



К раствору 1-(6-фторпиридин-3-ил)этан-1-она (0.6 г, 4.31 ммоль) в DMSO (5 мл) последовательно добавляли пропан-2-ол (0.26 г, 4.31 ммоль) и трет-бутоксид калия (0.97 г, 8.63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×20 мл), органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонок: 12 г с силикагелем; растворитель: 30-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-она (0.4 г, 52% выход). ЖХ-МС: m/z, 180.1 (M+H); время удерживания 1.37 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1324B.

1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-ол



К перемешанному раствору 1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-она (0.4 г, 2.23 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли борогидрид натрия (0.25 г, 6.70 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl. Метанол выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (3×50 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением рацемической смеси 1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-ола (250 мг, 40% выход). ЖХ-МС: m/z, 182.1 (M+H); время удерживания 1.01 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1324 и 1325.

8-((2S,5R)-4-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (200 мг, 0.67 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли (цианометил)триметилфосфоний иодид (327 мг, 1.34 ммоль), 1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этан-1-ол (122 мг, 0.67 ммоль) и DIPEA (0.4 мл, 2.02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 100°C в микроволнах в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-4 (250×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примеров 1324 и 1325.

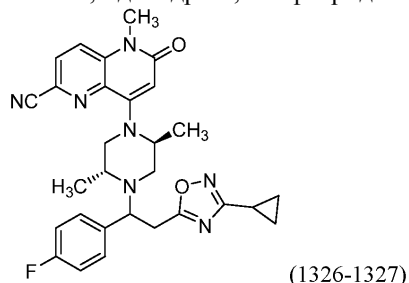
Пример 1324: (4.7 мг, 2% выход); ЖХ-МС: m/z, 461.2 (M+H); время удерживания 2.21 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% B за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.23 (quin, J=6.2 Гц, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 3.68 (q, J=6.6 Гц, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 2.98 (dd, J=11.7, 3.4 Гц, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 9H), 1.23 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.02 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 1325: (2.8 мг, 1% выход). ЖХ-МС: m/z, 461.2 (M+H); время удерживания 2.24 мин; колонка

- XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.68 (dd, J=8.6, 2.4 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.17-5.26 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 6H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.09 (dd, J=12.2, 1.5 Гц, 1H), 1.27-1.29 (m, 9H), 1.16 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.07 (d, J=6.4 Гц, 3H).

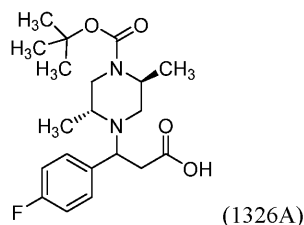
Примеры 1326 и 1327.

8-((2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1326A.

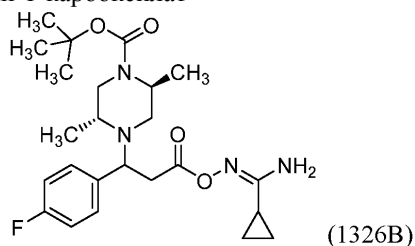
3-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)пропановая кислота



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-3-метокси-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 2.53 ммоль) в THF (20 мл) и воде (10 мл) добавляли лития гидроксид моногидрат (0.53 г, 12.67 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водной 1.5н. HCl и экстрагировали EtOAc (2×100 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (0.85 г, 88% выход). ЖХ-МС: m/z, 381.3 (M+H); время удерживания 1.11 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

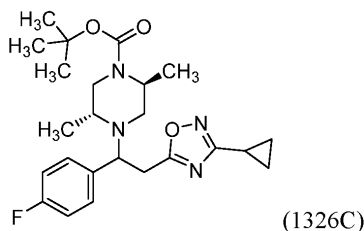
Промежуточное соединение 1326B.

трет-бутил 3-((2R,5S)-4-(3-(((E)-амино(циклопропил)метил)амино)окси)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору 3-((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (500 мг, 1.31 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли (E)-N'-гидроксициклопропанкарбосимидаид (145 мг, 1.45 ммоль), Et₃N (0.37 мл, 2.63 ммоль) и 1-пропанфосфоновый ангидрид (50% в EtOAc) (1 мл, 1.58 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), промывали водой, рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил 3-((2R,5S)-4-(3-(((E)-амино(циклопропил)метил)амино)окси)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 82% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 463.4 (M+H); время удерживания 1.81 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

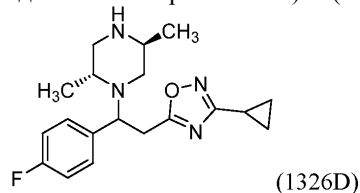
Промежуточное соединение 1326C.
трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(3-(((E)-амино(циклопропил)метиленамино)окси)-1-(4-фторфенил)-3-оксопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0.69 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли Et₃N (0.4 мл, 2.77 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 160°C в микроволнах в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (30% EtOAc в n-гексане; 24 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (175 мг, 57% выход) в виде диастереомерной смеси. ЖХ-МС: m/z, 445.4 (M+H); время удерживания 2.15 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1326D

3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазол



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0.34 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 2,6-лутидин (0.24 мл, 2.02 ммоль) и TMS-OTf (0.43 мл, 2.36 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×30 мл), промывали водным раствором NaHCO₃, водой и рассолом. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и высушивали с получением 3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 60% выход). ЖХ-МС: m/z, 345.2 (M+H); время удерживания 1.08 и 1.11 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1326 и 1327.

8-((2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 3-циклопропил-5-(2-((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 0.20 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.15 мл, 0.81 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (68 мг, 0.20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-4 (250×4.6) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, изократический) с получением примеров 1326 и 1327.

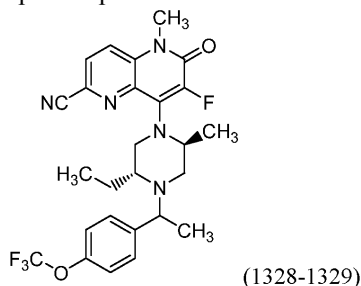
Пример 1326: (14 мг, 13% выход); ЖХ-МС: m/z, 528.2 (M+H); время удерживания 2.13 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 5.7 Гц, 2H), 7.08-7.20 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 6H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.04 (d, J=6.6 Гц, 3H), 0.99-1.02 (m, 2H),

0.70-0.85 (m, 2H).

Пример 1327: (3.6 мг, 3% выход). ЖХ-МС: m/z , 528.2 (M+H); время удерживания 2.10 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.15 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.02-8.11 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=8.1, 5.6$ Гц, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.1$ Гц, 3H), 0.99-1.04 (m, 2H), 0.95 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.71-0.87 (m, 2H).

Примеры 1328 и 1329.

8-((2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



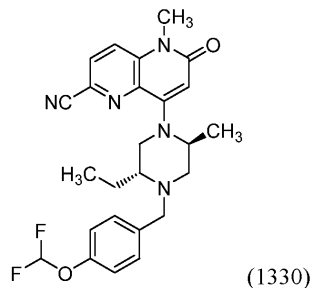
К раствору Selectfluor® (0.125 г, 0.35 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре добавляли 8-((2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (0.16 г, 0.32 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Sunfire C18 (150×19.2 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А=10 мМ ацетат аммония в воде; подвижная фаза В = ацетонитрил:MeOH; скорость потока: 18 мл/мин) с получением примеров 1328 и 1329.

Пример 1328: (3.4 мг, 2.0% выход). ЖХ-МС: m/z = 518.2 (M+H); время удерживания 2.54 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.23-8.08 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.35 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.11 (dd, $J=3.1, 11.1$ Гц, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.18 (d, $J=6.4$ Гц, 3H), 0.58 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Пример 1329: (4.4 мг, 2.6% выход). ЖХ-МС: m/z = 518.2 (M+H); время удерживания 2.62 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.20-8.04 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.31 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.25 (br d, $J=6.4$ Гц, 3H), 1.00 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 0.79 (br t, $J=7.5$ Гц, 3H).

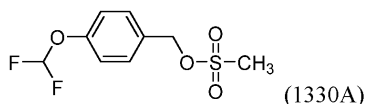
Пример 1330.

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1330А.

4-(дифторметокси)бензилметансульфонат



К раствору 4-(дифторметокси)фенил)метанола (0.5 г, 2.8 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0.8 мл, 5.7 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.34 мл, 4.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенный органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали под пониженным давлением с получением 4-(дифторметокси)бензилметансульфоната (0.5 г, 69% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7.49-7.35 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.77-6.27 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H).

Пример 1330.

8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-((2S,5R)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.03 г, 0.1 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли DIPEA (0.05 мл, 0.29 ммоль) и 4-(дифторметокси)бензилметансульфонат (49 мг, 0.193 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C на протяжении ночи. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенный органический слой промывали водой, рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 21% В, 21-65% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C) с получением 8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (8.3 мг, 18.2% выход). ЖХ-МС: m/z = 468.2 (M+H); время удерживания 2.18 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XР C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.48-6.97 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 4.37 (br dd, J=1.0, 2.9 Гц, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 4H), 2.93 (dd, J=3.4, 11.5 Гц, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.28 (dd, J=3.3, 11.6 Гц, 1H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.85 (t, J=7.3 Гц, 3H).

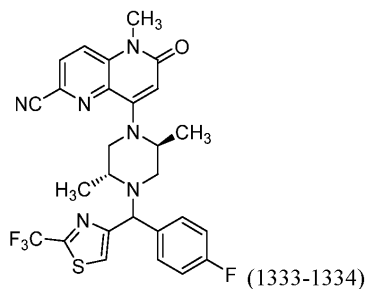
Примеры в табл. 56 получали в соответствии с общим способом, описанным в примере 1330, с применением соответствующего спирта.

Таблица 56

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС, RT и Метод
1331		441.2	H	2.11 А
1332		504.3	H	2.46 А

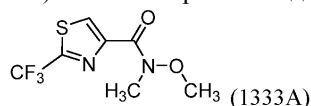
Примеры 1333 и 1334.

8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1333A.

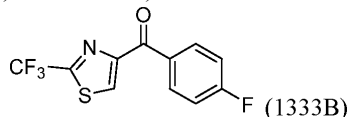
N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксамид



К раствору 2-(трифторметил)тиазол-4-карбоновой кислоты (1.0 г, 5.07 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 1-пропанфосфоновый ангидрид (6.34 мл, 10.15 ммоль, 50% в этилацетате) с последующим добавлением DIPEA (2.66 мл, 15.22 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (0.99 г, 10.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и неочищенный продукт растворяли в этилацетате (150 мл), промывали водой (100 мл), водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл × 2), и объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (1-5% метанол/хлороформ; 40 г колонка) с получением N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксамид (925 мг, 76% выход). ЖХ-МС: m/z = 241.1 (M+H); время удерживания 1.17 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1333В.

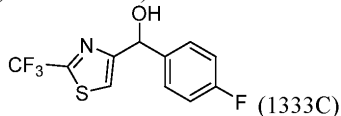
(4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанон



К раствору N-метокси-N-метил-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксамид (500 мг, 2.08 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли 4-фторфенилмагния бромид (4.16 мл, 4.16 ммоль, 1.0 М в THF). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного хлорида аммония (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% EA/петролейный эфир; 24 г колонка) с получением (4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанона (355 мг, 62.0% выход). ЖХ-МС: m/z = 276.2 (M+H); время удерживания 1.86 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1333С.

(4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанол

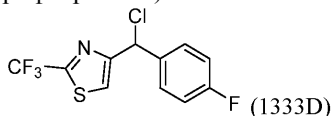


К раствору (4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанона (425 мг, 1.54 ммоль) в MeOH (5 мл) при 4-5°C добавляли NaBH₄ (117 мг, 3.09 ммоль) порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и неочищенный продукт растворяли в этилацетате (60 мл) и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% этилацетат/петролейный эфир; 24 г колонка) с получением (4-

фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанола (421 мг, 98% выход). ЖХ-МС: $m/z = 276.1$ (M-H); время удерживания 1.57 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1333D

4-(хлор(4-фторфенил)метил)-2-(трифторметил)тиазол



К перемешанному раствору (4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метанола (420 мг, 1.52 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (1.11 мл, 15.15 ммоль) по каплям в атмосфере азота в течение 3 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси под пониженным давлением. Неочищенный продукт растворяли в DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением с получением 4-(хлор(4-фторфенил)метил)-2-(трифторметил)тиазола (471 мг). Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.75 (s, 1H).

Примеры 1333 и 1334.

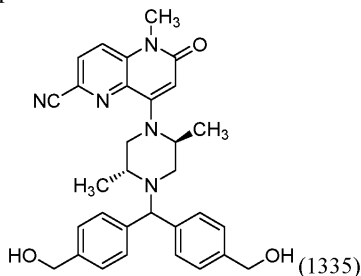
8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (80 мг, 0.27 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.24 мл, 1.35 ммоль) с последующим добавлением 4-(хлор(4-фторфенил)метил)-2-(трифторметил)тиазола (80 мг, 0.27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 85°C на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и неочищенный продукт растворяли в этилацетате и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Cellulose 2 (250×4.6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0.1% DEA в ацетонитриле; изократический) с получением примеров 1333 и 1334.

Пример 1333: (11 мг, 7.3% выход). ЖХ-МС: $m/z = 557.2$ (M+H); время удерживания 2.33 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.64 (dd, J=5.7, 8.7 Гц, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Гц, 3H). Пример 1334: (11 мг, 7.3% выход). ЖХ-МС: $m/z = 557.2$ (M+H); время удерживания 2.35 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.12 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 2.97 (br dd, J=2.9, 11.2 Гц, 2H), 2.24 (br d, J=11.5 Гц, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.10-1.02 (m, 3H).

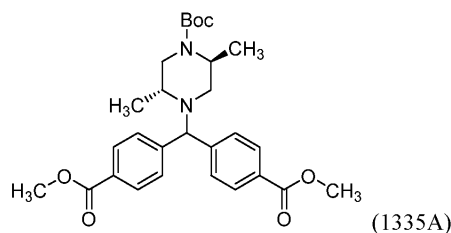
Пример 1335.

8-((2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1335A.

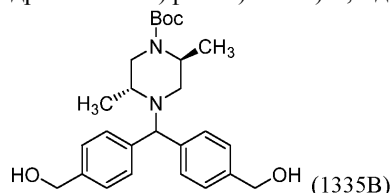
диметил 4,4'-(((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)добензоат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.2 г, 0.93 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.5 мл, 2.80 ммоль) и диметил 4,4'-(бромметилен)дibenзоат (0.373 г, 1.03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли из реакционной смеси под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (24 г, 12-17% этилацетат/петролейный эфир) с получением диметил 4,4'-(((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)дibenзоата (140 мг, 30.2% выход). ЖХ-МС: m/z = 497.2 (M+H); время удерживания 2.52 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1335В.

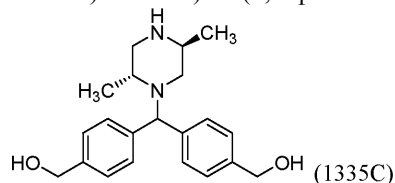
трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору диметил 4,4'-(((2R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)дibenзоата (140 мг, 0.28 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли LiBH₄ (49.1 мг, 2.26 ммоль) и метанол (0.1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. ЖХ-МС: m/z = 441.2 (M+H); время удерживания 1.75 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1335С.

(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)бис(4,1-фенил)диметанол



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0.1 г, 0.23 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли HCl в диоксане (0.5 мл, 16.46 ммоль, 4 М в диоксане) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, растирали с DCM и гексаном (1:4) с получением твердого вещества, которое фильтровали через воронку Бюхнера с получением (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)бис(4,1-фенил)диметанола гидрохлорида (82 мг, 96%). ЖХ-МС: m/z = 341.2 (M+H); время удерживания 0.44 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Пример 1335.

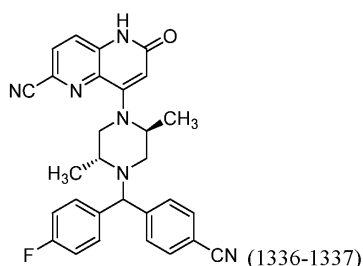
8-((2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору (((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)метилен)бис(4,1-фенил)диметанола гидрохлорида (0.079 г, 0.21 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (0.11 мл, 0.63 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат

(0.07 г, 0.21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Inersil ODS, 250×20 мм ID, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в воде; подвижная фаза В: метанол; градиент: 10-100% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 17 мл/мин) с получением 8-((2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (54 мг, 49.0% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 524.2 (M+H); время удерживания 2.17 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Ascentis Express C8 (50×2.1 мм), 2.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 0-100% В за 1.5 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.10-1.01 (m, 3H).

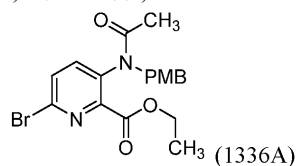
Примеры 1336 и 1337.

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1336A.

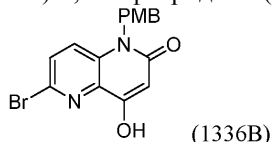
этил 6-бром-3-(N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиколинат



К раствору этил 3-ацетамидо-6-бромпиколината (1.0 г, 3.48 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3.40 г, 10.45 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0.705 мл, 6.97 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, применяя 40-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением этил 6-бром-3-(N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиколината (1.1 г, 78% выход). ЖХ-МС: m/z = 409.0 (M+H); время удерживания 1.53 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; Подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в воде: ACN (98:2); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc в воде: ACN (2:98); градиент = 15-100% В за 2.5 мин, затем 2.6 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1336B.

6-бром-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-он

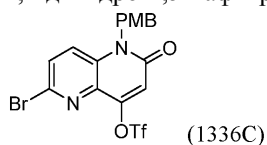


К перемешанному раствору этил 6-бром-3-(N-(4-метоксибензил)ацетамидо)пиколината (0.2 г, 0.49 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) добавляли по каплям KHMDS (1.57 мл, 1.57 ммоль, 1 M в THF) в THF (3 мл) при -78°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию останавливали водой (15 мл). Смесь промывали этилацетатом (2×50 мл). Водный слой собирали, подкисляли 1.5н. HCl до pH~3.0 и перемешивали в течение 15 мин. Полученный неочищенный продукт фильтровали через воронку Бюхнера с получением 6-бром-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (110 мг, 62.0% выход). ЖХ-МС: m/z = 361.0 (M+H); время удерживания 0.99 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; Подвижная фаза А: 10

мМ NH₄OAc в воде: ACN (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ NH₄OAc в воде:ACN (2:98); градиент = 15-100% В за 2.5 мин, затем 2.6 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1336C.

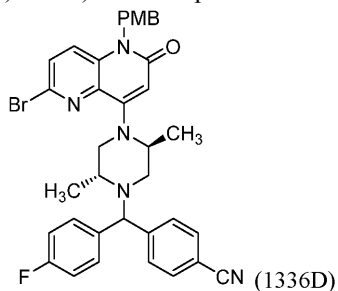
6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат



К раствору 6-бром-4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (0.3 г, 0.831 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли TEA (0.347 мл, 2.492 ммоль) и DMAP (10.15 мг, 0.083 ммоль) при 0°C с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0.281 мл, 1.661 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь затем останавливали водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл), объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали под пониженным давлением с получением (6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ила (350 мг, 85% выход). Неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z = 493.0 (M+2); время удерживания 2.13 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; Подвижная фаза А: 10 мМ NH₄OAc в воде:ACN (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ NH₄OAc в воде:ACN (2:98); градиент = 15-100% В за 2.5 мин, затем 2.6 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1336D

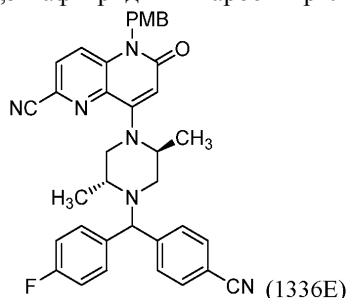
4-(((2R,5S)-4-(6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)бензонитрил



К раствору 4-(((2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)бензонитрила, TFA (310 мг, 0.71 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли DIPEA (0.37 мл, 2.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли 6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (350 мг, 0.71 ммоль) и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого соединения, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, применяя 34-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-(((2R,5S)-4-(6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)бензонитрила (120 мг, 25.4% выход). ЖХ-МС: m/z = 666.0 (M+H); время удерживания 2.62 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Luna 3.0 C18 (2) 100 Å ЖХ колонка (20×4.0 мм) Mercury MS TM; Подвижная фаза А: 10 мМ NH₄OAc в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 мМ NH₄OAc в воде:ацетонитрил (2:98); градиент = 15-100% В за 2.5 мин, затем 2.6 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1336E

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-(4-метоксибензил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 4-(((2R,5S)-4-(6-бром-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-

2,5-диметилпиперазин-1-ил)(4-фторфенил)метил)бензонитрила (140 мг, 0.21 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли цинк (2.8 мг, 0.04 ммоль), dppf (7.0 мг, 0.013 ммоль) и цианид цинка (49 мг, 0.42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N_2 , добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 мг, 0.02 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, применяя 10-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-(4-метоксибензил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (105 мг, 37% выход). ЖХ-МС: m/z = 613.2 (M+H); время удерживания 1.09 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH_4OAc :ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH_4OAc :ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1336 и 1337.

8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

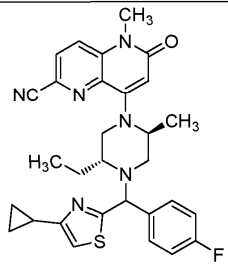
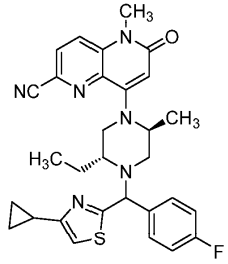
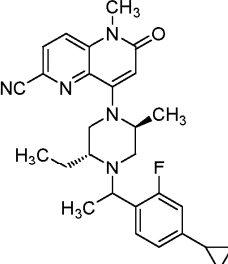
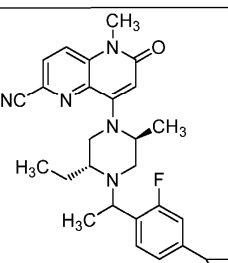
К раствору 8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-(4-метоксибензил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (50 мг, 0.082 ммоль) в TFA (0.5 мл, 6.49 ммоль) добавляли трифлатную кислоту (0.2 мл, 2.252 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в 10% водный раствор NaHCO_3 и дважды экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , выпаривали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Cellulose-4 (150×19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А = 10 mM ацетат аммония в MeOH; скорость потока 20 мл/мин) с получением примеров 1336 и 1337.

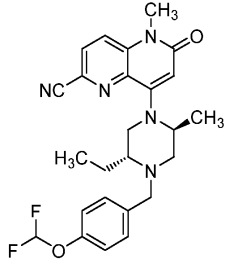
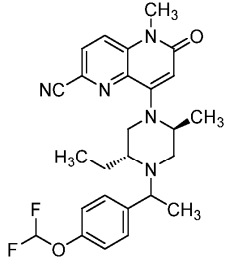
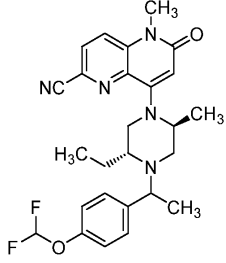
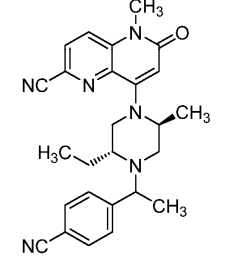
Пример 1336: (9 мг, 22% выход). ЖХ-МС: m/z = 491.2 (M- H); время удерживания 2.94 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 11.69-11.44 (m, 1H), 8.01 (d, J =8.5 Гц, 1H), 7.80-7.81 (m, 4H), 7.72 (d, J =8.5 Гц, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.55 (dd, J =3.3, 12.8 Гц, 1H), 3.03 (dd, J =2.8, 5.3 Гц, 1H), 2.85 (dd, J =3.0, 12.0 Гц, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.30 (d, J =6.5 Гц, 3H), 1.06 (d, J =6.5 Гц, 3H).

Пример 1337: (8 мг, 19.3% выход). ЖХ-МС: m/z = 493.2 (M+H); время удерживания 2.95 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза В: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% В за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% В; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, J =8.5 Гц, 1H), 7.70-7.82 (m, 5H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H) 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.85 (dd, J =3.8, 11.8 Гц, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.30 (d, J =6.5 Гц, 3H), 1.06 (d, J =6.5 Гц, 3H).

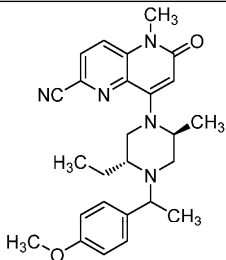
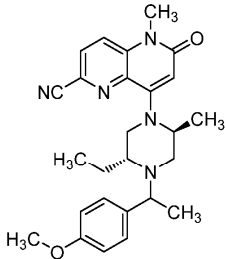
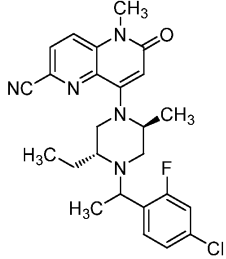
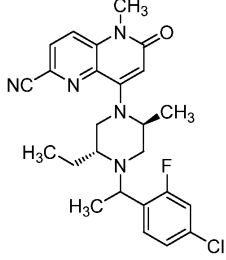
Примеры в табл. 57 получали в соответствии с общими способами, описанными в примерах 337 и 340, применяя соответствующий замещенный пиперазин и галобензил/альфа-метил бензил/бензгидрил. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

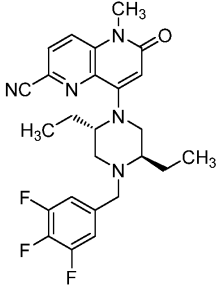
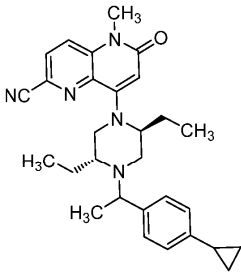
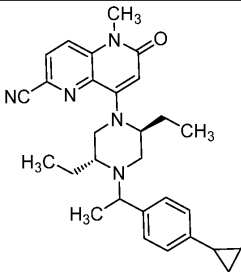
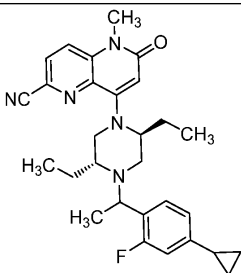
Таблица 57

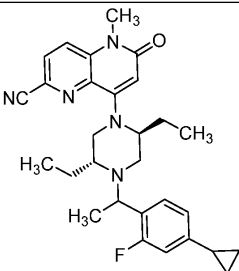
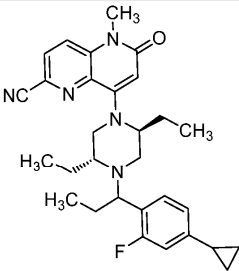
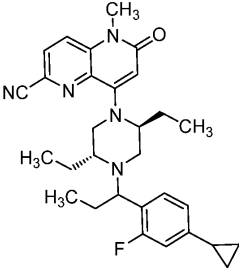
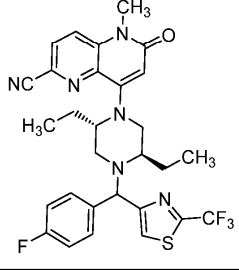
Пример No.	Структура	M+H	Стеро химия	ЖХ-МС RT и Метод
1338		543.2	H	2.34 A
1339		543.2	H	2.39 A
1340		474.3	H	2.54 A
1341		474.3	H	2.59 A

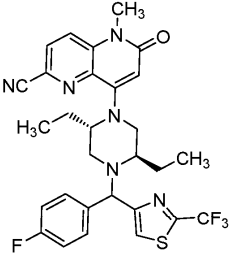
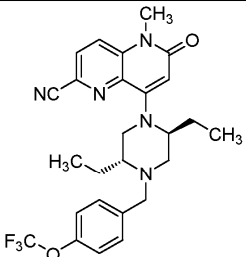
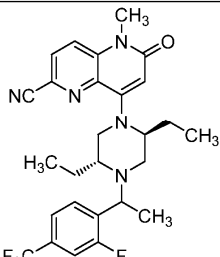
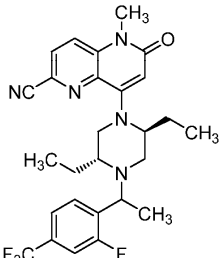
1342		468.2	H	2.184 A
1343		482.3	H	2.276 A
1344		482.3	H	2.329 A
1345		441.2	H	2.107 A

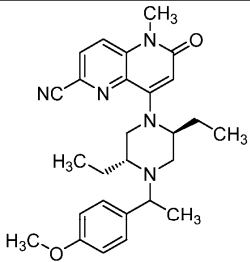
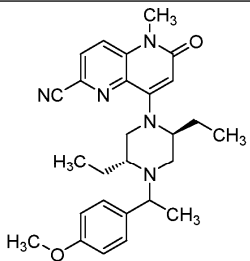
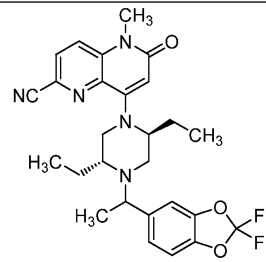
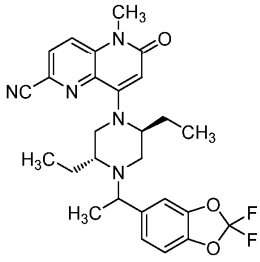
1346		441.2	H	1.17 B
1347		504.3	H	2.46 A
1348		474.3	H	2.45 A
1349		474.3	H	2.51 A

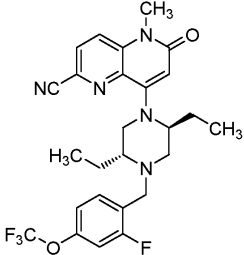
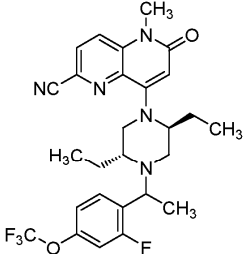
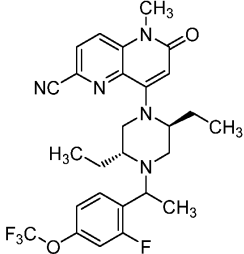
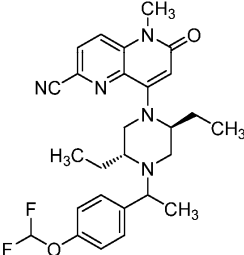
1350		446.3	H	2.18 A
1351		446.3	H	2.25 A
1352		468.2	H	2.53 A
1353		468.3	H	2.57 A

1354		470.1	H	2.41 A
1355		470.3	H	2.66 A
1356		470.3	H	2.67 A
1357		488.4	H	2.66 A

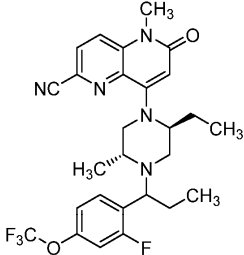
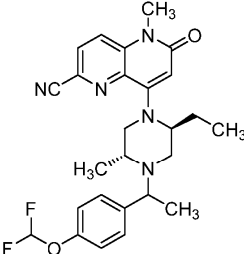
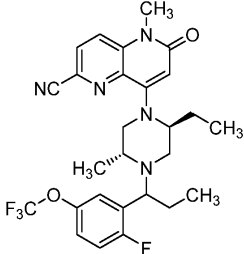
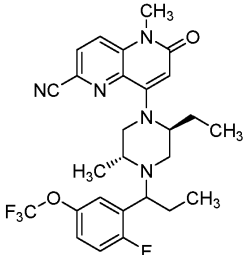
1358		488.3	H	2.67 A
1359		502.4	H	2.76 A
1360		502.3	H	2.78 A
1361		585.2	H	2.49 A

1362		585.2	H	2.49 A
1363		500.2	H	2.54 A
1364		516.2	H	2.55 A
1365		516.3	H	2.61 A

1366		460.3	H	2.37 A
1367		460.4	H	2.36 A
1368		510.3	H	2.60 A
1369		510.3	H	2.61 A

1370		518.3	H	2.57 A
1371		532.2	H	2.64 A
1372		532.2	H	2.66 A
1373		496.2	H	2.39 A

1374		496.2	H	2.40 A
1375		493.2	H	2.21 A
1376		493.2	H	2.2 A
1377		532.2	H	2.74 A

1378		532.2	H	2.73 A
1379		482.2	H	2.31 A
1380		532.2	H	2.62 A
1381		532.2	H	2.61 A

1382		470.2	H	2.43 A
1383		470.2	H	2.42 A
1384		518.3	H	2.57 A
1385		518.3	H	2.57 A

Примеры в табл. 58 получали в соответствии с общим способом, описанным для Промежуточного соединения 1155D, применяя соответствующие бензилбромиды/хлориды.

Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

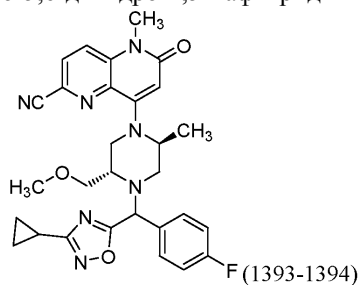
Таблица 58

Пример No.	Структура	M+H	Стеро химия	ЖХ-МС RT и Метод
1386		502.2	H	2.08 A
1387		502.2	H	2.08 A
1388		567.2	H	2.02 A

1389		567.2	H	2.00 A
1390		484.1	H	1.94 A
1391		489.3	H	1.62 A
1392		489.3	H	1.69 A

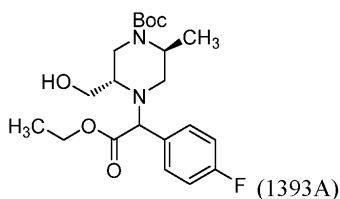
Примеры 1393 и 1394.

8-((2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1393A.

трет-Бутил (2S,5S)-4-(2-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

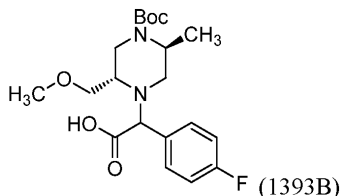


К раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2.17 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) добавляли этил 2-бром-2-(4-фторфенил)ацетат (624 мг, 2.39 ммоль) и DIPEA (1.14 мл, 6.51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под понижен-

ным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью 24 г колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 0-10% MeOH/CHCl₃ как элюент, с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(2-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (755 мг, 85% выход). ЖХ-МС: m/z, 412.3 (M+H); время удерживания 1.97 и 2.01 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1393В.

2-((2S,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусная кислота

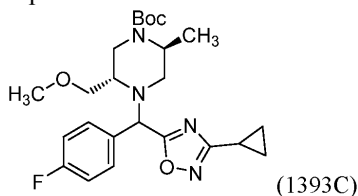


К перемешанной суспензии NaN (48.7 мг, 1.22 ммоль, 60 мас.%) в DMF (5.0 мл) добавляли трет-бутил (2S,5S)-4-(2-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (250 мг, 0.61 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли MeI (0.08 мл, 1.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали ледяной водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали в этилацетате (100 мл), органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали под пониженным давлением с получением натриевой соли

2-((2S,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (220 мг, 85% выход). ЖХ-МС: m/z, 397.2 (M+H); время удерживания 0.33 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1393С.

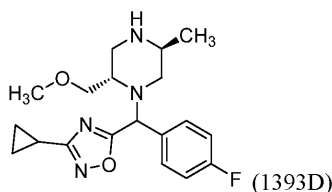
трет-бутил (2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 2-((2S,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (200 мг, 0.5 ммоль) добавляли (Z)-N'-гидроксициклопропан карбоксимид (101 мг, 1.01 ммоль) в DMF (8.0 мл), BOP (335 мг, 0.76 ммоль) и триэтиламин (0.21 мл, 1.51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью 12 г флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 0-100% этилацетат/петролейный эфир. Фракции, содержащие продукт, концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (155 мг, 67% выход). ЖХ-МС: m/z, 461.2 (M+H); время удерживания 1.30 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Промежуточное соединение 1393D

3-циклопропил-5-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол, TFA



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-

фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (110 мг, 0.24 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.3 мл, 3.89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 3-циклопропил-5-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазола, соль TFA (85 мг, 75% выход). ЖХ-МС: m/z, 361.2 (M+H); время удерживания 1.21 и 1.28 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (98:2); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в воде:ацетонитрил (2:98); градиент: 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В, скорость потока 0.7 мл/мин.

Примеры 1393 и 1394.

8-((2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

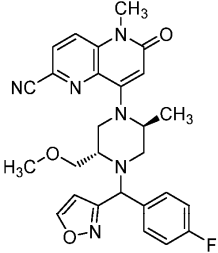
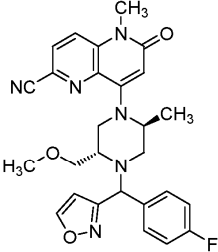
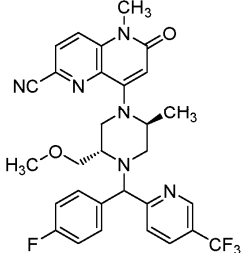
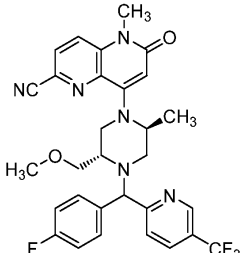
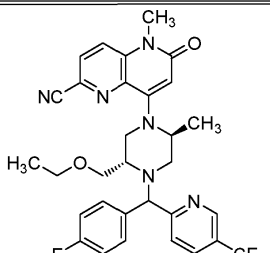
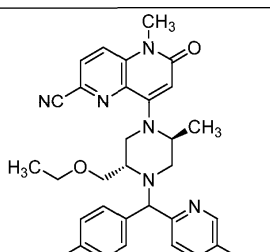
К перемешанному раствору 3-циклопропил-5-((4-фторфенил)((2S,5S)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазола (70 мг, 0.19 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (64.7 мг, 0.19 ммоль) и DIPEA (0.1 мл, 0.58 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей хиральной ВЭЖХ (метод хиральной ВЭЖХ: колонка - Cellulose-2 (250×4.6 мм) 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH:ацетонитрил (50:50), скорость потока: 1.0 мл/мин) с получением примеров 1393 и 1394.

Пример 1393: (4.2 мг, 4.0% выход): ЖХ-МС: m/z, 544.3 (M+H); время удерживания 2.11 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87 (dd, J=3.5, 11.6 Гц, 1H), 2.37 (dd, J=3.5, 11.6 Гц, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 5H), 0.95-0.81 (m, 2H). Пример 1394: (5.0 мг, 4.6% выход): ЖХ-МС: m/z, 544.3 (M+H); время удерживания 2.11 мин. Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.12 (m, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.77 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 3.63 (dd, J=6.1, 9.8 Гц, 1H), 3.56-3.45 (m, 5H), 3.25 (dd, J=3.4, 11.7 Гц, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.29 (dd, J=2.4, 11.7 Гц, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.07 (dd, J=2.0, 8.3 Гц, 2H), 0.94-0.80 (m, 2H).

Примеры в табл. 59 получали в соответствии с общими способами, описанными в примерах 1393 и 1394, применяя соответствующие бензилбромиды/хлориды. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

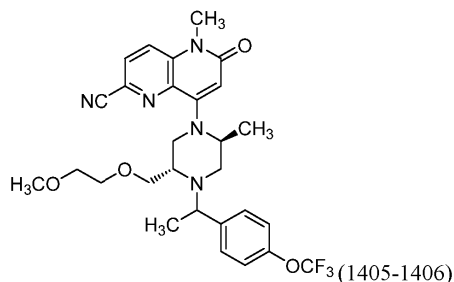
Таблица 59

Пример No.	Структура	M+H	Стеро химия	ЖХ-МС RT и
				Метод
1395		559.2	H	2.2 A
1396		559.2	H	2.24 A
1397		530.2	H	2.46 A
1398		530.3	H	2.47 A

1399		503.3	H	1.9 A
1400		503.3	H	1.87 A
1401		581.3	H	2.21 A
1402		581.3	H	2.22 A
1403		595.3	H	2.3 A
1404		595.2	H	2.31 A

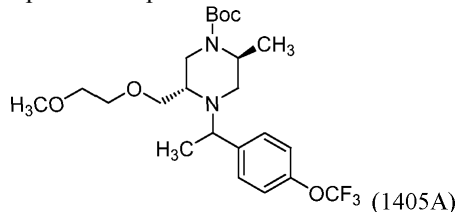
Примеры 1405 и 1406.

8-((2S,5S)-5-((2-метоксиэтокс)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1405A.

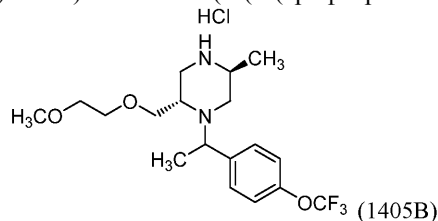
трет-Бутил (2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.48 ммоль) в THF (8 мл) добавляли NaH (57 мг, 1.43 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Через 5 мин добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (75 мг, 0.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, останавливали ледяной водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% MeOH в DCM; 12 г колонка) с получением диастереомерной смеси трет-бутил (2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 44% выход). ЖХ-МС: m/z, 477.8 (M+H); время удерживания 1.53 и 1.55 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1405B.

(2S,5S)-2-((2-метоксиэтокси)метил)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин, HCl



К раствору трет-бутил (2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.21 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0.3 мл, 1.05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением диастереомерной смеси (2S,5S)-2-((2-метоксиэтокси)метил)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазина гидрохлорида (65 мг, 76% выход). ЖХ-МС: m/z, 377.2 (M+H); время удерживания 1.27 и 1.36 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95).

Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100, температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1405 и 1406.

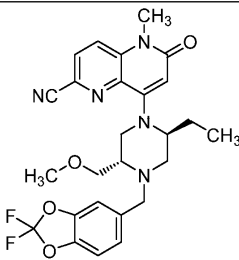
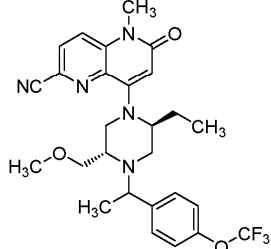
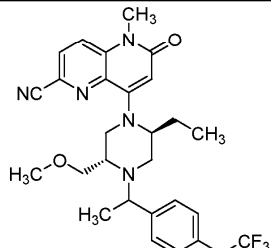
8-((2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору (2S,5S)-2-((2-метоксиэтокси)метил)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазина гидрохлорида (80 мг, 0.19 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) последовательно добавляли бикарбонат натрия (148 мг, 1.76 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (59 мг, 0.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли

под пониженным давлением с получением диастереомерной смеси продукта, которую дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-5 (250×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примеров 1405 и 1406. Пример 1405: (7.5 мг, 7% выход); ЖХ-МС: m/z , 560.3 (M+H); время удерживания 2.32 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16-8.19 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.60-4.74 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 2H), 3.34-3.55 (m, 6H), 3.23 (br d, $J=1.0$ Гц, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.19 (d, $J=6.6$ Гц, 3H). Пример 1406: (5.4 мг, 5% выход). ЖХ-МС: m/z , 560.3 (M+H); время удерживания 2.33 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.16 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.32 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.39-4.59 (m, 1H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.50-3.72 (m, 6H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.75 (dd, $J=11.9, 3.8$ Гц, 1H), 2.25 (dd, $J=11.9, 3.8$ Гц, 1H), 1.34 (d, $J=6.6$ Гц, 3H), 1.06 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

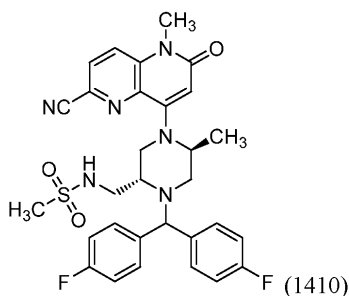
Примеры в табл. 60 получали в соответствии с общими способами, описанными для примеров 1170 и 1171, применяя соответствующие бензилбромиды/хлориды. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 60

Пример No.	Структура	M+H	Стереохимия	ЖХ-МС RT и Метод
1407		512.2	H	2.32 А
1408		530.3	H	2.47 А
1409		530.2	H	2.45 А

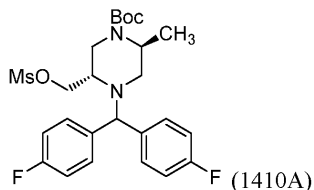
Пример 1410.

N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид



Промежуточное соединение 1410A.

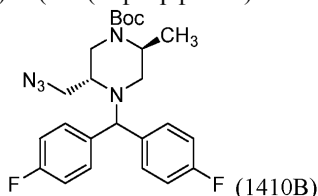
трет-Бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(((метилсульфонил)окси)метил)-пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (620 мг, 1.43 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Et₃N (0.6 мл, 4.3 ммоль) и DMAP (9 мг, 0.07 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0.23 мл, 2.87 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×30 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия, выпаривали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилата (650 мг, 89% выход). ЖХ-МС: m/z, 511.2 (M+H); время удерживания 1.24 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1410B.

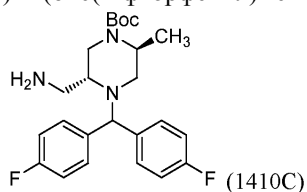
трет-бутил (2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1.17 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли TBAI (43 мг, 0.12 ммоль) и трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1.18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (3-5% MeOH в DCM; 12 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 93% выход). ЖХ-МС: m/z, 458.2 (M+H); время удерживания 2.26 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1410C.

трет-бутил (2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат

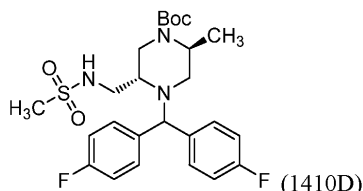


К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(азидометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.44 ммоль) в THF (8 мл) и воде (4 мл) добавляли трифенилфосфин (345 мг, 1.31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z, 432.3 (M+H); время удерживания 1.81 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1410D

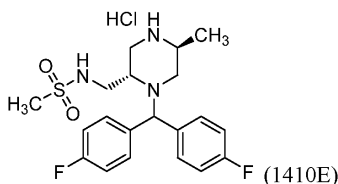
трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(метилсульфонамидометил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5R)-5-(аминометил)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.03 мл, 0.35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), промывали водой и рассолом, объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(метилсульфонамидометил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг). ЖХ-МС: m/z, 510.1 (M+H); время удерживания 2.04 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1410E

N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид гидрохлорид



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(метилсульфонамидометил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.20 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 4 M HCl (в диоксане) (1 мл, 3.92 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамида гидрохлорида, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z, 410.2 (M+H); время удерживания 1.23 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Пример 1410.

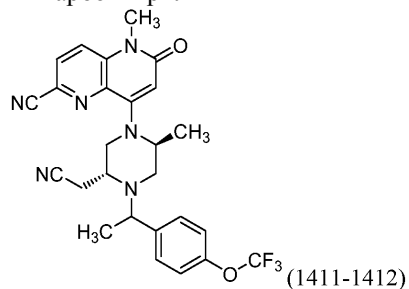
N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид

К перемешанному раствору N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамида (100 мг, 0.24 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.2 мл, 1.22 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (81 мг, 0.24 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3 мин удерживание при 40% В, 40-61% В за 15 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного

испарения с получением N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамида (8.4 мг, 6% выход). ЖХ-МС: m/z, 593.2 (M+H); время удерживания 2.06 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.10-7.19 (m, 4H), 6.72-6.83 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.34-2.40 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.6 Гц, 3H).

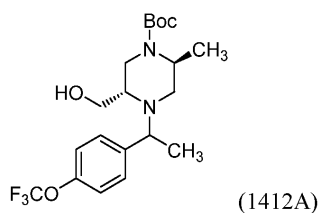
Примеры 1411 и 1412.

8-((2S,5R)-5-(цианометил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1411А.

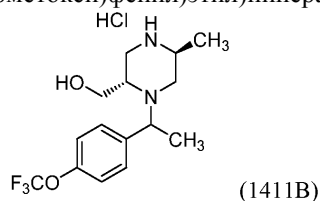
трет-Бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 4.34 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли бикарбонат натрия (0.37 г, 4.34 ммоль) и 1-(1-бромэтил)-4-(трифторметокси)бензол (1.2 г, 4.34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли под пониженным давлением, экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и промывали водой. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью 24 г колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-7% MeOH в DCM с получением диастереомерной смеси трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1.0 г, 55% выход). ЖХ-МС: m/z, 419.3 (M+H); время удерживания 2.35 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1411В.

((2S,5S)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-2-ил)метанол гидрохлорид

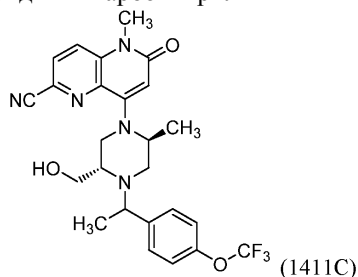


К перемешанному раствору трет-бутил (2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.48 ммоль) в DCM (5 мл), HCl (4н. в диоксане) (0.6 мл, 2.39 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением и высушивали с получением диастереомерной смеси ((2S,5S)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-2-ил)метанола гидрохлорида (130 мг, 85% выход). ЖХ-МС: m/z, 319.1 (M+H); время удерживания 1.06 и 1.15 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммо-

ния:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.2 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1411C.

8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору ((2S,5S)-5-метил-1-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-2-ил)метанола, HCl (400 мг, 1.26 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) последовательно добавляли DIPEA (0.7 мл, 3.75 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (420 мг, 1.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до при комнатной температуре, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 24 г колонку для флэш-хроматографии, элюируя 40-100% EtOAc/гексаном, с последующим добавлением 0-10% MeOH в CHCl₃ с получением диастереомерной смеси 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (400 мг, 64% выход). ЖХ-МС: m/z, 502.4 (M+H); время удерживания 1.86 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Примеры 1411 и 1412.

8-((2S,5S)-5-(хлорметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (500 мг, 1.00 ммоль) в DCM (10 мл) последовательно добавляли TEA (0.42 мл, 2.99 ммоль), метансульфонил хлорид (0.16 мл, 1.99 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0.10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×50 мл), промывали водой, рассолом и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением диастереомерной смеси 8-((2S,5S)-5-(хлорметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (450 мг, 87% выход). ЖХ-МС: m/z, 520.2 (M+H); время удерживания 2.20 и 2.23 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - AQUITY UPLC BEH C18 (3.0×50 мм), 1.7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95). Метод: % В: 0 мин - 20: 2 мин - 100: 2.3 мин - 100; температура: 27°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-5-(хлорметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.19 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли KCN (63 мг, 0.96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и промывали водой. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-5 (250×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примеров 1411 и 1412.

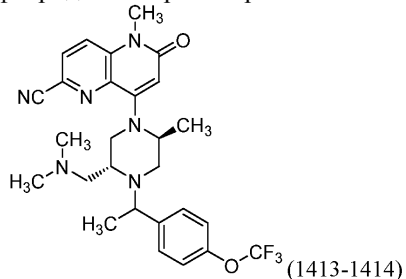
Пример 1411: (12.2 мг, 12% выход); ЖХ-МС: m/z, 511.2 (M+H); время удерживания 2.2 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.22-8.16 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 4H), 1.30 (d, J=6.6 Гц, 3H), 1.18 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Пример 1412: (18 мг, 18% выход). ЖХ-МС: m/z, 511.2 (M+H); время удерживания 2.20 мин; колонка

- XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (br dd, J=2.9, 6.4 Гц, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74 (dd, J=3.4, 12.2 Гц, 1H), 2.20 (dd, J=2.3, 12.1 Гц, 1H), 1.35 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.01 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Примеры 1413 и 1414.

8-((2S,5R)-5-((диметиламино)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К перемешанному раствору 8-((2S,5S)-5-(хлорметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (100 мг, 0.19 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) последовательно добавляли карбонат калия (80 мг, 0.58 ммоль), иодид калия (54 мг, 0.33 ммоль) и диметиламин гидрохлорид (24 мг, 0.29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через шприцевой фильтр, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод хирального разделения: колонка - Cellulose-5 (250×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза: 0.1% DEA в MeOH, скорость потока: 20 мл/мин, изократический) с получением примеров 1413 и 1414. Пример 1413: (14 мг, 13% выход); ЖХ-МС: m/z, 529.3 (M+H); время удерживания 2.16 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.11-8.20 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.84 (br s, 6H), 1.28-1.25 (m, 6H), (1H может быть закрыт пиком влажности).

Пример 1414: (21 мг, 20% выход). ЖХ-МС: m/z, 529.3 (M+H); время удерживания 2.17 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1H), 8.04-8.08 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.8 Гц, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.30-3.32 (m, 2H, закрыт пиком влажности), 2.58-2.79 (m, 2H), 1.99-2.28 (m, 7H), 1.34 (d, J=5.4 Гц, 3H), 1.11 (d, J=5.4 Гц, 3H).

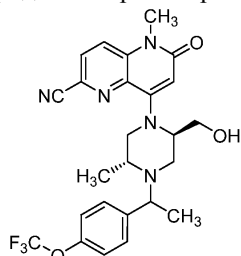
Примеры в табл. 61 получали в соответствии с общим способом, описанным для примеров 1413 и 1414, применяя соответствующие амины. Когда в ходе реакции получали смесь диастереомеров, смесь разделяли на конечной стадии, применяя либо препаративную хроматографию, либо препаративную хиральную хроматографию. Абсолютная стереохимия относительно новообразованной связи углерод-азот не определялась.

Таблица 61

Пример No.	Структура	M+H	Стеро химия	ЖХ-МС RT и Метод
1415		571.3	H	2.34 A
1416		571.3	H	2.35 A
1417		584.3	H	2.08 A
1418		584.3	H	2.09 A

Примеры 1419 и 1420.

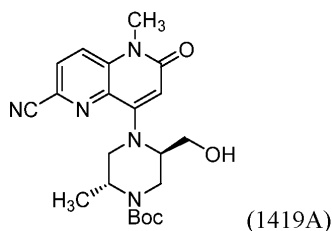
8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



(1419-1420)

Промежуточное соединение 1419A.

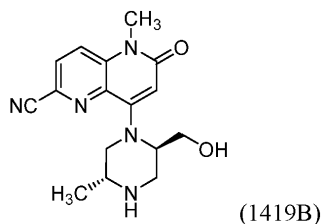
трет-Бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору трет-бутил (2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0.43 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.8 мл, 4.34 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (145 мг, 0.43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (колонка: 12 г с силикагелем; растворитель: 2-3% MeOH (10% NH₄OH в хлороформе)) с получением трет-бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 67% выход). ЖХ-МС: m/z, 414.2 (M+H); время удерживания 1.36 мин. [Метод ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-100% В за 2 мин, затем 0.3 мин удерживание при 100% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1419В.

8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, соль TFA



К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0.17 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.07 мл, 0.85 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением и высушивали с получением 8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (48 мг, 69% выход). ЖХ-МС: m/z, 314.2 (M+H); время удерживания 0.63 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Примеры 1419 и 1420.

8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии 8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (80 мг, 0.25 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (65 мг, 0.75 ммоль) и 1-(1-бромэтил)-4-(трифторметокси)бензол (69 мг, 0.25 ммоль) при комнатной температуре и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод: колонка - Sunfire C18 (150×19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0.1% DEA в ACN, подвижная фаза В: 0.1% DEA в IPA, градиент = 0-50% В за 12 мин, скорость потока: 20 мл/мин) с получением примеров 1419 и 1420.

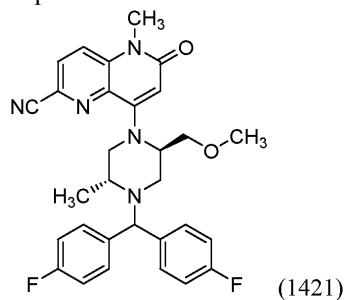
Пример 1419: (3.2 мг, 2% выход); ЖХ-МС: m/z, 502.3 (M+H); время удерживания 2.11 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Гц, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Гц, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Пример 1420: (3.1 мг, 2% выход), ЖХ-МС: m/z, 502.3 (M+H); время удерживания 2.12 мин; колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил

(95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Гц, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Гц, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Гц, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Гц, 3H).

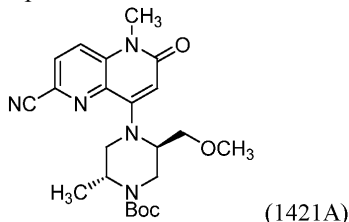
Пример 1421.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1421A.

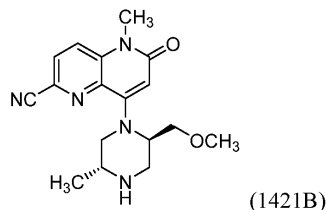
трет-Бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанной суспензии NaH (20 мг, 0.48 ммоль, 60 мас.%) в THF (4 мл) добавляли трет-бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0.24 ммоль) при 0°C. Через 5 мин добавляли MeI (0.03 мл, 0.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 97% выход). ЖХ-МС: m/z, 428.4 (M+H); время удерживания 1.63 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Промежуточное соединение 1421B.

8-((2R,5R)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, соль TFA



К раствору трет-бутил (2R,5R)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0.19 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.07 мл, 0.94 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением и высушивали с получением 8-((2R,5R)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, соль TFA (45 мг, 74% выход). ЖХ-МС: m/z, 328.2 (M+H); время удерживания 0.78 мин; колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

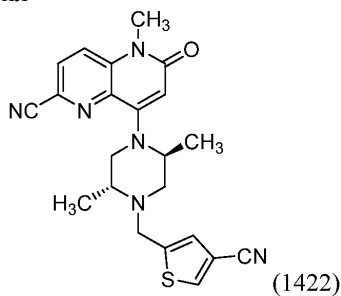
Пример 1421.

8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии 8-((2R,5R)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, TFA (30 мг, 0.09 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (0.5 мл, 0.28 ммоль) и 4,4'-(бромметил)ен)бис(фторбензол) (26 мг, 0.09 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 15% В, 15-55% В за 25 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин, температура колонки: 25°C) с получением 8-((2S,5R)-4-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (4.3 мг, 6% выход). ЖХ-МС: m/z, 530.1 (M+H); время удерживания 1.82 мин. (Метод ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (50×2.1) мм, 2.5 мкм; подвижная фаза А: 95% вода:5% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: 5% вода:95% ацетонитрил; 10 mM ацетат аммония; скорость потока: 1.1 мл/мин; температура: 50°C; время (мин): 0-3; % В: 0-100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.15-8.12 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J=5.5, 8.8 Гц, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.5 Гц, 3H).

Пример 1422.

8-((2S,5R)-4-((4-цианотиофен-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.03 г, 0.101 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0.039 мл, 0.222 ммоль) и 5-(хлорметил)тиофен-3-карбонитрил (0.016 г, 0.101 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали при 80°C на протяжении ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС (Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм, 0-100% В; 2 мин градиент, 3 мин время анализа, 0.8 мл/мин скорость потока (растворитель А: 90% вода, 10% метанол, 0.1% TFA; растворитель В: 10% вода, 90% метанол, 0.1% TFA). Реакционную смесь концентрировали, и остаток повторно растворяли в метаноле и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенными фазами с получением 8-((2S,5R)-4-((4-цианотиофен-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (6.9 мг, 17% выход). ЖХ-МС: обнаруженный (M+H) пик при 419; R_t: 1.17 мин.

Сырое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС при следующих условиях: колонка - XBridge C18, 200×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин удерживание при 31% В, 31-71% В за 20 мин, затем 4 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Выход продукта составил 6.9 мг, и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 96%. Для определения конечной чистоты применяли аналитическую ЖХ-МС. Условия для QC определялись как Условия 1 и 2, как указано ранее. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.90 (dd, J=7.2, 1.7 Гц, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.47 (br dd, J=7.0, 1.9 Гц, 2H), 3.05 (br dd, J=11.0, 3.1 Гц, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.43 (br dd, J=11.4, 3.7 Гц, 1H), 1.16 (dd, J=6.2, 3.5 Гц, 6H).

Примеры в табл. 62 получали из (R)-7-фтор-5-метил-8-(3-метилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, применяя общий способ, описанный в примере 1422.

Таблица 62

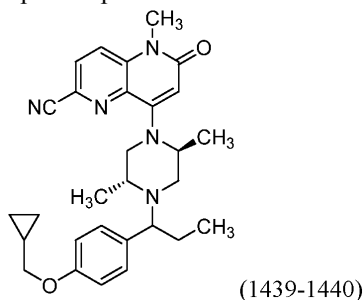
Пример No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса иона	Стерео химия	RT
1423		1	420.03	H	1.54
1424		1	393.37	H	1.49
1425		1	455.05	H	2.01
1426		1	407.04	H	1.68
1427		1	480.18	H	1.87
1428		1	379.04	H	1.45
1429		1	487.22	H	2.16

1430		1	486.91	H	2.13
1431		1	393.06	H	1.57
1432		1	422.08	H	1.24
1433		1	429.08	H	1.95
1434		1	461.24	H	1.86

1435		1	393.14	H	1.02
1436		1	448.06	H	1.52
1437		1	408.3	H	1.34
1438		1	408.3	H	1.39

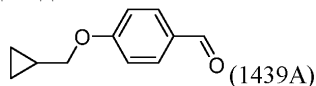
Примеры 1439 и 1440.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1439А.

4-(циклопропилметокси)бензальдегид

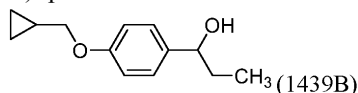


К раствору 4-гидроксibenзальдегида (3 г, 24.57 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли (бромметил)циклопропан (3.65 г, 27.0 ммоль) и карбонат калия (6.79 г, 49.1 ммоль). Реакционную виалу закрывали и нагревали при 80°C на протяжении ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС (Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм колонка, 0-100% В; 2 мин градиент, 3 мин время анализа, 0.8 мл/мин скорость потока (растворитель А: 90% вода, 10% метанол, 0.1% TFA, растворитель В: 10% вода, 90% метанол, 0.1% TFA). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в дихлорметане и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, применяя 40 г колонку ISCO и элюируя гексанами/этилацетатом, градиент (100:0 до 20:80, 500 мл). Целевые фракции концентрировали с получением 4-(циклопропилметокси)бензальдегида (3.62 г, 20.54

ммоль, 84% выход). ЖХ-МС: (M+H) пик при 177, $R_t = 0.9$ мин.

Промежуточное соединение 1439В.

1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропан-1-ол



К ледяному раствору 4-(циклопропилметокси)бензальдегида (3.2 г, 18.16 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям этилмагния бромид (7.57 мл, 22.70 ммоль) (в Et₂O). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС (Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм колонка, 0-100% В; 2 мин время анализа, 0.8 мл/мин скорость потока (растворитель А: 100% вода, 0.1% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил, 0.1% TFA). Исходного материала не наблюдалось. Реакцию останавливали насыщенным раствором водного NH₄Cl.

Реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, рассолом и высушивали (MgSO₄). Фильтрат выпаривали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, применяя 40 г колонку ISCO и элюируя гексаном/этилацетатом, градиент (100:0 до 0:100, 500 мл). Целевые фракции концентрировали с получением 1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропан-1-ола (3.29 г, 15.95 ммоль, 88% выход). ¹H ЯМР (499 МГц, хлороформ-d) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.54 (t, J=6.7 Гц, 1H), 3.81 (d, J=6.8 Гц, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Гц, 3H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 2H).

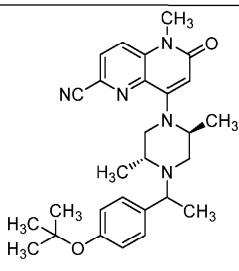
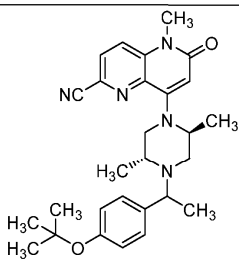
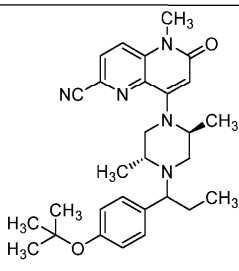
Примеры 1439 и 1440.

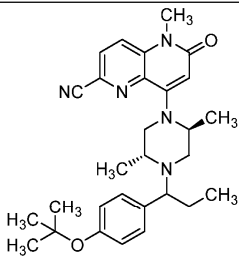
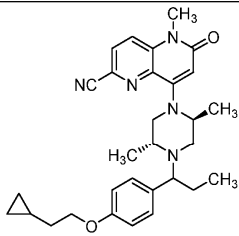
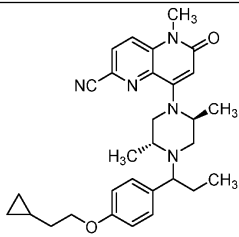
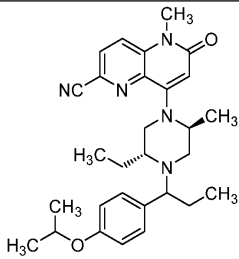
8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К раствору 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (0.05 г, 0.168 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропан-1-ол (0.052 г, 0.252 ммоль), (цианометил)триметилфосфоний иодид (0.082 г, 0.336 ммоль) и основание Хунига (0.147 мл, 0.841 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 110°C на протяжении ночи. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС (Acquity UPLC BEH C18 2.1×50 мм, 1.7 мкм колонка, 0-100% В; 2 мин время анализа, 0.8 мл/мин скорость потока (растворитель А: 100% вода, 0.1% TFA, растворитель В: 100% ацетонитрил, 0.1% TFA). Наблюдалось образование некоторого количества продукта вместе с исходным материалом. Далее добавляли 1.5 экв. спирта, 2.0 экв. фосфония иодида и 5.0 экв. DIEA и продолжали нагрев в течение 16 ч. ЖХ-МС показала больше продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, и остаток повторно растворяли в DMF. Смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с обратными фазами при условиях, указанных ранее. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали путем центробежного испарения с получением примера 1439 (1.4 мг), и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 100%. $R_t = 1.66$ мин, наблюдаемый в МС ион: 486.08. Выход второго пика Примера 1440 составил 1.5 мг, и его чистота, определенная методом ЖХ-МС, равна 97%. $R_t = 1.74$ мин, наблюдаемый в МС ион: 486.12. УСЛОВИЯ 1 И 2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.7 Гц, 2H), 6.62 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.13 (br dd, J=3.2, 1.5 Гц, 1H), 3.54 (d, J=6.9 Гц, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.01 (br dd, J=9.3, 3.1 Гц, 1H), 2.45 (br dd, J=11.7, 3.2 Гц, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.88 (br d, J=6.5 Гц, 3H), 0.83 (d, J=6.5 Гц, 3H), 0.42-0.26 (m, 5H), 0.13-0.01 (m, 2H).

Примеры в табл. 63 получали из 8-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила, применяя общий способ, описанный в примерах 1439 и 1440.

Таблица 63

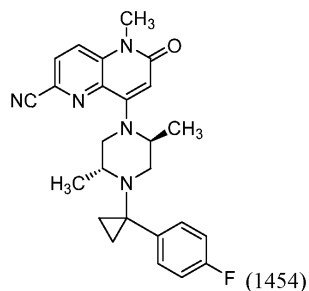
При мер No.	Структура	QC Метод	Набл. в МС масса нона	Стере химия	RT
1441		1	473.9	H	1.46
1442		1	474.17	H	1.47
1443		1	488.46	H	1.57

1444		1	488.49	H	1.57
1445		1	500.19	H	1.72
1446		1	500.09	H	1.73
1447		1	488.32	H	2.71

1448		1	488.07	H	2.78
1449		1	474.05	H	1.59
1450		1	474.14	H	1.7
1451		1	500.5	D	2.71
1452		1	504.5	D	1.79
1453		1	514.12	D	2.80

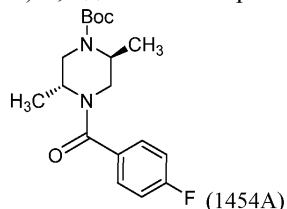
Пример 1454.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил



Промежуточное соединение 1454A.

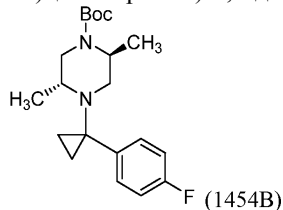
трет-Бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 4-фторбензоилхлорида (1.0 г, 7.14 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (3.74 мл, 21.41 ммоль) и HATU (3.53 г, 9.28 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли трет-бутил (2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1.83 г, 8.56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали водой (50 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (100 мл × 2), и объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc в петролейном эфире; 40 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1.99 г, 83% выход). ЖХ-МС: m/z = 337.1 (M+H); время удерживания 1.62 мин. [Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза A: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза B: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% B за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% B; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Промежуточное соединение 1454B.

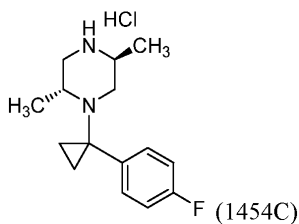
трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору триизопропоксида метилтитана (3.0 мл, 2.97 ммоль, 1 M в DCM) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C добавляли этилмагния бромид (6 мл, 5.95 ммоль, 1 M в THF). Через 30 мин добавляли раствор трет-бутил (2S,5R)-4-(4-фторбензоил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1.49 ммоль в 5.0 мл THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали простым эфиром (50 мл × 3), объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5-10% этилацетат/петролейный эфир; 24 г колонка) с получением трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (425 мг, 82% выход). ЖХ-МС: m/z = 349.2 (M+H); время удерживания 4.21 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - KINETEX XB-C18 (3×75 мм) 2.6 мкм; подвижная фаза A: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (98:2), подвижная фаза B: 10 mM формиат аммония:ацетонитрил (2:98), градиент = 20-100% B за 4 мин, затем 0.6 мин удерживание при 100% B; температура: 27°C; скорость потока: 1.0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

Промежуточное соединение 1454C.

(2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ий хлорид



К раствору трет-бутил (2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0.57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4н. HCl (0.17 мл, 5.74 ммоль) (в диоксане) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали под пониженным давлением с получением (2R,5S)-1-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазина, соль HCl (131 мг, 80% выход). ЖХ-МС: $m/z = 249.3$ (M+H); время удерживания 1.08 мин. [Условия ЖХ-МС: колонка - Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50 мм), 1.7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (95:5); подвижная фаза В: 10 mM NH₄OAc:ацетонитрил (5:95), градиент = 20-90% В за 1.1 мин, затем 0.6 мин удерживание при 90% В; температура: 50°C; скорость потока: 0.7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм].

Пример 1454.

8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил.

К перемешанной суспензии (2R,5S)-1-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазина гидрохлорида (50 мг, 0.17 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0.09 мл, 0.53 ммоль) и 6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил трифторметансульфонат (88 мг, 0.26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под пониженным давлением для удаления летучих веществ, и остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой (15 мл). Водный слой подвергали обратной экстракции этилацетатом (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под пониженным давлением с получением сырого продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка - Waters XBridge C18, 150×19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0 мин, удерживание при 10% В, 10-45% В за 20 мин, затем 5 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций был инициирован сигналами. Фракции, содержащие продукт, объединяли и высушивали с помощью центробежного испарения с получением 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила (3.6 мг, 5% выход). ЖХ-МС: $m/z = 432.2$ (M+H); время удерживания 2.1 мин. (Условия ЖХ-МС: колонка - XBridge BEH XP C18 (2.1×50 мм), 2.5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония:ацетонитрил (5:95), градиент = 0-100% В за 3 мин; температура: 50°C; скорость потока: 1.1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 1.13-1.20 (m, 1H), 0.98-1.09 (m, 6H), 0.76-0.96 (m, 3H).

Биологические анализы.

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Примеры биологических анализов, которые приведены ниже, были выполнены с соединениями по изобретению.

1. Анализ ингибирования DGK in vitro.

Реакции DGKα и DGKζ проводили с применением либо экстрадированных липосом (анализы LIP-GLO DGKα и DGKζ), либо субстрата детергент/липидные мицеллы (анализы DGKα и DGKζ). Реакции проводили в 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂ и 1 mM DTT (буфер для анализа). Реакции с использованием субстрата детергент/липидные мицеллы также содержали 50 mM октил В-D-глюкопиранозида. Концентрации липидного субстрата составляли 11 mM PS и 1 mM DAG для реакций детергент/липидные мицеллы. Концентрации липидного субстрата составляли 2 mM PS, 0.25 mM DAG и 2.75 mM PC для реакций с экстрадированными липосомами. Реакции проводили в 150 мкМ АТФ. Концентрации фермента для DGKα и DGKζ составляли 5 нМ. Исследования ингибирования соединения проводили следующим образом: капли объемом 50 нл каждого тестируемого соединения (максимальная концентрация 10 mM с 11 точками, серии 3-кратных разведений для каждого соединения), сольубилизованных в ДМСО, переносили в лунки белого 1536-луночного планшета (Corning 3725). 5 мл раствора фермента/субстрата с удвоенной конечной реакционной концентрацией готовили путем объединения 2,5 мл 4× раствора фермента (20 нМ DGKα или DGKζ (приготовленных, как описано ниже) в буфере для анализа) и 2,5 мл либо 4× раствора липосом, либо 4х раствора детергента/липидных мицелл (композиции описаны ниже) и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем 1 мкл 2× раствора

фермента/субстрата добавляли в лунки, содержащие тестируемое соединение, и реакции инициировали добавлением 1 мкл 300 мкМ АТФ. Реакции оставляли протекать в течение 1 ч, после чего добавляли 2 мкл реагента Glo (Promega V9101) и инкубировали в течение 40 мин. Далее добавляли 4 мкл реагента для выявления киназ и инкубировали в течение 30 мин. Люминесценцию регистрировали с помощью ридера для микропланшетов EnVision. Процент ингибирования рассчитывали из конверсии АТФ, вызванной реакциями без ферментативного контроля для 100% ингибирования и реакциями только с носителем для 0% ингибирования. Для определения IC_{50} соединения оценивали при 11 концентрациях.

Приготовление 4× детергент/липидных мицелл.

Детергент/липидные мицеллы получали путем объединения 15 г фосфатидилсерина (Avanti 840035P) и 1 г диацилглицерина (8008110) и растворения в 150 мл хлороформа в круглодонной колбе объемом 2 л. Хлороформ удаляли под высоким вакуумом с помощью роторного испарителя. Полученное бесцветное липкое масло ресуспендировали в 400 мл 50 мМ MOPS pH 7.5, 100 мМ NaCl, 20 мМ NaF, 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ $CaCl_2$, 1 мМ DTT и 200 мМ октилглюкозида путем интенсивного перемешивания. Раствор липид/детергент разделяли на аликвоты по 5 мл и хранили при $-80^{\circ}C$.

Приготовление 4× липосом.

Липидная композиция включала 5 мол.% DAG (Avanti 8008110), 40 мол.% PS (Avanti 840035P) и 55 мол.% PC (Avanti 850457) при общей концентрации липидов 15,2 мг/мл для 4-кратного раствора липосом. PC, DAG и PS растворяли в хлороформе, объединяли и высушивали под вакуумом до тонкой пленки. Липиды гидратировали до 20 мМ в 50 мМ MOPS pH 7.5, 100 мМ NaCl, 5 мМ $MgCl_2$ и пять раз замораживали-размораживали.

Липидную суспензию экстрадировали через поликарбонатный фильтр 100 нм одиннадцать раз. Подтверждение размера липосом (радиус 50-60 нм) проводили методом динамического рассеяния света. Липосомный препарат хранили при $4^{\circ}C$ в течение четырех недель.

Бакуловирусная экспрессия DGK α и DGK ζ человека.

Образцы бакуловируса DGK-альфа-TVMV-His-pFBgate человека и вариант-2-TVMV-His-pFBgate DGK-дзета-транскрипта человека получали с использованием бакуловирусной системы экспрессии Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. DNA, применяемая для экспрессии DGK-альфа и DGK-дзета, имеет SEQ ID NO: 1 и 3 соответственно. Амплификация бакуловируса была достигнута с применением инфицированных клеток Sf9 при соотношениях вирус/клетка 1:1500 и выращивании в течение 65 ч при $27^{\circ}C$ после трансфекции.

Масштабирование экспрессии для каждого белка проводили в 50 л мешке для биореактора WAVE-Bioreactor System 20/50 от GE Healthcare Bioscience. 12 л клеток Sf9 с концентрацией 2×10^6 клеток/мл (Expression System, Davis, CA), выращенных в среде ESF921 для клеток насекомых (Expression System), инфицировали исходным вирусом при соотношениях вирус/клетка 1:200 и выращивали в течение 66-68 ч при $27^{\circ}C$ после заражения. Инфицированную клеточную культуру собирали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 мин при $4^{\circ}C$ на центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточный осадок хранили при $-70^{\circ}C$ до очистки.

Очистка DGK-альфа и DGK-дзета человека.

Полноразмерные DGK α и DGK ζ человека, каждая из которых экспрессирована, содержащие TVMV-расщепляемую C-концевую последовательность Неха-His-метки (SEQ ID NO: 2 и 4, соответственно) и полученные, как описано выше, были очищены от инфицированных бакуловирусом клеток насекомых Sf9. Клетки лизировали методом кавитации азота с азотной бомбой (Parr Instruments), и лизаты очищали центрифугированием. Очищенные лизаты очищали до ~90% гомогенности с использованием трех последовательных стадий колоночной хроматографии в системе AKTA Purifier Plus. Трехступенчатая колоночная хроматография включала захват никель-аффинными смолами (например, HisTrap FF raw, GE Healthcare) с последующей эксклюзионной хроматографией по размеру (например, 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 отличалась для двух изоформ. DGK α очищали с применением анионообменной хроматографии на Q-сефарозе (GE Healthcare). DGK ζ очищали с применением катионообменной хроматографии на SP-сефарозе (GE Healthcare). Белки получали с концентрациями >2 мг/мл. Буферы для составов были идентичны для обоих белков: 50 мМ Hepes, pH 7.2, 500 мМ NaCl, 10% об./об. глицерина, 1 мМ TCEP и 0,5 мМ EDTA.

2. Анализ IL2 CD4 Т-клеток с использованием клеточной линии Raji.

1536-луночный анализ IL-2 проводили в объеме 4 мкл с использованием предварительно активированных CD4 Т-клеток и клеток Raji. Перед анализом CD4 Т-клетки были предварительно активированы обработкой α -CD3, α -CD28 и РНА в концентрации 1,5 мкг/мл, 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, соответственно. Клетки Raji обрабатывали стафилококковым энтеротоксином В (SEB) в концентрации 10,000 нг/мл. Последовательно разведенные соединения сначала переносили в 1536-луночный аналитический планшет (Corning, #3727) с последующим добавлением 2 мкл предварительно активированных CD4 Т-клеток (конечная плотность 6000 клеток/лунку) и 2 мкл обработанных SEB клеток Raji (2000 клеток/лунку). После 24 ч инкубации в инкубаторе при $37^{\circ}C/5\% CO_2$ в аналитический планшет добавляли 4 мкл реагентов для

выявления IL-2 (Cisbio, #64IL2PEC). Планшеты для анализа считывали на ридере Envision. Для оценки цитотоксичности соединения либо Raji клетки, либо CD4 Т-клетки инкубировали с серийно разведенными соединениями. После 24 ч инкубации добавляли 4 мкл Cell Titer Glo (Promega, #G7572), и планшеты считывали на ридере Envision. Значения 50% эффективной концентрации (IC_{50}) были рассчитаны с использованием четырехпараметрической логистической формулы $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$, где А и В обозначают минимальный и максимальный % активации или ингибирования, соответственно, С представляет собой IC_{50} , D представляет собой наклон кривой, и x представляет собой концентрацию соединения.

3. Анализ пролиферации CD8 Т-клеток CellTiter-Glo.

Замороженные наивные CD8 Т-клетки человека размораживали в RPMI+10% FBS, инкубировали в течение 2 ч при 37°C и подсчитывали. 384-луночный планшет для тканевых культур покрывали в течение ночи 20 мкл антител к CD3 человека при 4°C с концентрацией 0,1 мкг/мл в чистой RPMI, которые удаляли с планшета перед добавлением 20к/40 мкл CD8 Т-клеток с 0,5 мкг/мл растворимых антител к CD28 человека в каждую лунку. Соединения отображались на планшете с клетками сразу после того, как клетки были высеваны. После 72 ч инкубации при 37°C в каждую лунку добавляли 10 мкл реагента CellTiter-glo (Promega, номер по каталогу G7570). Планшет интенсивно встряхивали в течение 5 мин, инкубировали при комнатной температуре в течение еще 15 мин и считывали на ридере Envision на наличие пролиферации CD8 Т-клеток. В анализе сигнал CD8 Т-лимфоцитов, стимулированных 0,1 мкг/мл анти-CD3 и 0,5 мкг/мл анти-CD28, был фоновым. Контрольное соединение, 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, с концентрацией 3 мкМ применяли для установки диапазона 100%, и EC_{50} был на уровне 50% для упорядочивания данных.

4. Анализ DGK AP-1 репортера.

Репортер Jurkat AP1-люциферазы был создан с использованием набора Cignal Lenti AP1 Reporter (luc) от SABiosciences (CLS-011L).

Соединения переносили из планшета Echo LDV в отдельные лунки 384-луночного планшета (белый, непрозрачный PE CulturPlate 6007768 с жестким дном), используя прибор Echo550. Объем образца составлял 30 нл на лунку; и один целевой планшет на исходный планшет. Суспензии клеток получали путем переноса 40 мкл клеток (2×20 мкл) в чистые конические пробирки на 50 мл. Клетки концентрировали центрифугированием (1200 об/мин; 5 мин; температура окружающей среды). Супернатант удаляли, и все клетки суспендировали в RPMI (Gibco 11875) + 10% FBS до концентрации 1.35×10^6 клеток/мл. Клетки добавляли вручную, используя многоканальную пипетку, 30 мкл/лунку клеточной суспензии в 384-луночный планшет для тканевых культур, содержащий соединения, 4.0×10^4 клеток на лунку. Планшеты с клетками инкубировали в течение 20 мин при 37°C и 5% CO_2 .

Во время инкубации готовили растворы анти-CD3 антител (α CD3) путем смешивания 3 мкл α CD3 (1,3 мг/мл) с 10 мл среды [конечная концентрация = 0,4 мкг/мл]. Затем 1,5 мкл α CD3 (1,3 мг/мл) смешивали с 0,5 мл среды [конечная концентрация = 4 мкг/мл]. Через 20 мин 10 мкл среды добавляли во все лунки в столбце 1, лунки от А до М, и 10 мкл α CD3 (4 мкг/мл) на лунку добавляли в столбце 1, строки N - Р, для сравнения. Затем с помощью многоканальной пипетки добавляли 10 мкл α CD3 (0,4 мкг/мл) на лунку. Клетки, стимулированные α CD3 +/-, обработанные соединением, инкубировали при 37°C, 5% CO_2 в течение 6 ч.

Во время этого инкубационного периода реагент Steady-Glo (Promega E2520) медленно размораживали до температуры окружающей среды. Затем добавляли 20 мкл реагента Steady-Glo на лунку, применяя многоканальный дозатор Combi. Пузырьки удаляли центрифугированием (2000 об/мин, температура окружающей среды, 10 с). Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Образцы были охарактеризованы путем измерения относительных световых единиц (RLU) с помощью планшет-ридера Envision по протоколу считывания люминесценции. Данные анализировали, применяя эталонное соединение, 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил, для нормирования 100% ингибирования.

5. Анализ цитотоксических Т-лимфоцитов на мышах.

Анализ антиген-специфических цитолитических Т-клеток (CTL) был разработан для оценки с функциональной точки зрения способности ингибиторов DGK α и DGK ζ усиливать опосредованную эффекторными Т-клетками активность в отношении уничтожения опухолевых клеток. CD8+ Т-клетки, выделенные у трансгенной мыши OT-1, распознают антигенпрезентирующие клетки MC38, которые представляют пептид SIINFEKL, производный от овальбумина. Распознавание когнатного антигена инициирует цитолитическую активность антиген-специфичных CD8+ Т-клеток OT-1. Функциональные клетки CTL генерировали следующим образом: спленоциты OT-1 от 8-12-недельных мышей выделяли и размножали в присутствии пептида SIINFEKL в концентрации 1 мкг/мл и mIL2 в концентрации 10 ед/мл. Через три дня добавляли свежую среду с mIL2 ед/мл. На 5 день размножения CD8+ Т-клетки были изолированы и готовы к применению. Активированные клетки CTL могут храниться замороженными в течение 6 месяцев. Отдельно один миллион опухолевых клеток MC38 активировали 1 мкг/мл пептида SI-

INFEKL-OVA в течение 3 ч при 37°C. Клетки промывали (3×) свежей средой для удаления избытка пептида. Наконец, клетки CTL, которые предварительно обрабатывали ингибиторами DGK в течение 1 ч в 96-луночном планшете с U-образным дном, объединяли с нагруженными антигеном опухолевыми клетками MC38 в соотношении 1:10. Затем клетки центрифугировали при 700 об/мин в течение 5 мин и помещали в инкубатор на ночь при 37°C. Через 24 ч супернатант собирали для анализа уровней цитокинов IFN-γ с помощью AlphaLisa, приобретенного у Perkin Elmer.

6. Анализ пролиферации (PHA).

Стимулированные фитогемагглютинином (PHA) бластные клетки из замороженных исходных растворов инкубировали в среде RPMI (Gibco, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) в течение одного часа перед добавлением в отдельные лунки 384-луночного планшета (10,000 клеток на лунку). Соединения переносили в отдельные лунки 384-луночного планшета, и обработанные клетки выдерживали при 37°C, 5% CO₂ в течение 72 ч в культуральной среде, содержащей человеческий IL2 (20 нг/мл), затем измеряли рост с использованием реагента MTS [3-(4,5-диметил-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолий] в соответствии с инструкциями производителя (Promega, Madison, WI). Процент ингибирования рассчитывали, сравнивая значения между стимулированным IL2 (ингибирование 0%) и нестимулированным контролем (ингибирование 100%). Результаты определения концентрации ингибирования (IC₅₀) рассчитывали на основе 50% ингибирования кратной индукции между обработками, стимулированными IL2 и нестимулированными.

7. Анализ IFN-γ CD8 Т-клеток человека.

Замороженные наивные CD8 Т-клетки человека размораживали в среде AIM-V, инкубировали в течение 2 ч при 37°C и подсчитывали. 384-луночный планшет для тканевых культур покрывали в течение ночи при 4°C 20 мкл античеловеческого CD3 с концентрацией 0,05 мкг/мл в PBS, которую удаляли с планшета перед тем, как в каждую лунку добавляли 40,000 клеток на 40 мкл CD8 Т-клеток с концентрацией 0,1 мкг/мл растворимого античеловеческого CD28. Соединения переносили с помощью жидкостного манипулятора Echo на планшет для клеток сразу после того, как клетки были высеваны. После 20 ч инкубации при 37°C в инкубаторе 3 мкл супернатанта на лунку переносили в новый 384-луночный белый аналитический планшет для измерения цитокинов.

Интерферон-γ (IFN-γ) определяли количественно с использованием набора AlphaLISA (номер по каталогу AL217), как описано в руководстве производителя (Perkin Elmer). Подсчеты из каждой лунки переводили в концентрацию IFN-γ (пг/мл). Значения EC₅₀ соединения определяли путем установки 0,05 мкг/мл анти-CD3 плюс 0,1 мкг/мл анти-CD28 в качестве исходного уровня и совместной стимуляции 3 мкМ контрольного соединения, 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила с анти-CD3 плюс анти-CD28 в качестве 100% активации.

8. Анализ pERK CD8 Т-клеток человека.

Замороженные наивные человеческие CD8 Т-клетки размораживали в среде AIM-V, инкубировали в течение 2 ч при 37°C и подсчитывали. CD8-позитивные Т-клетки добавляли в 384-луночный планшет для культуры ткани из расчета 20000 клеток на лунку в среде AIM-V. В каждую лунку добавляли одно соединение, затем добавляли связанные с гранулами mAb против CD3 человека и mAb против CD28 с конечной концентрацией 0,3 мкг/мл. Клетки инкубировали при 37°C в течение 10 мин. Реакцию останавливали добавлением буфера для лизиса из набора AlphaLISA Surefire (Перкин Элмер, номер по каталогу ALSU-PERK-A). Лизат (5 мкл на лунку) переносили в новый 384-луночный белый аналитический планшет для измерения активации pERK.

Значение EC₅₀ соединения определяли как установку анти-CD3 плюс анти-CD28 в качестве исходного уровня и костимуляцию 3 мкМ 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила с анти-CD3 плюс анти-CD28 как 100% активации.

9. Анализ IFN-γ в цельной крови человека.

Цельную венозную кровь человека (22,5 мкл на лунку), полученную от здоровых доноров, предварительно обрабатывали соединениями в течение одного часа при 37°C во влажном инкубаторе 95% воздуха/5% CO₂. Кровь стимулировали 2,5 мкл античеловеческого CD3 и анти-CD28 mAb до конечной концентрации 1 мкг/мл каждого в течение 24 ч при 37°C.

IFN-γ в супернатантах измеряли с использованием набора AlphaLISA (номер по каталогу AL217).

Значение EC₅₀ соединения определяли как установку анти-CD3 плюс анти-CD28 в качестве исходного уровня и костимуляцию 3 мкМ эталонного соединения, 8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-7-нитро-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрила с анти-CD3 плюс анти-CD28 как 100% активации.

Таблица А

Значения IC₅₀ ингибирующей активности DGK in vitro

Пример No.	DGK α LIPGLO IC ₅₀ (мкМ)	DGK ζ LIPGLO IC ₅₀ (мкМ)	HuCD8 IFN- γ Нормализованная EC ₅₀ (мкМ)	msCTL IFN- γ IC ₅₀ (мкМ)	IFN- γ цельной крови Агонист Нормализованная EC ₅₀ (мкМ)
1	3.0	0.48	0.096	0.23	0.82
2	2.6	3.3	0.12	0.21	2.7
3	0.19	0.40	0.043	0.070	0.46
4	8.1	1.7	0.30	0.32	3.5
5	23	42	-	-	-
6	25	16	0.56	-	-
8	17	5.0	0.23	1.0	14
9	2.1	9.5	-	-	1.6
10	97	5.1	0.15	-	5.0
11	3.6	240	-	-	-
12	2.7	58	10	-	13
15	5.1	6.6	10	0.91	-
16	7.5	12	0.53	1.4	-
17	2.3	19	6.5	-	-
18	0.80	12	0.25	10	20
19	42	240	10	8.7	20
20	95	130	10	10	20
22	44	37	10	10	20
23	240	100	-	1.4	10
24	1.5	3.9	-	0.20	13
25	0.65	0.25	0.0043	0.041	0.39
26	24	3.0	2.3	10	20
27	240	1.7	0.062	0.064	0.52
28	4.6	2.1	0.038	0.57	5.3
29	1.5	0.46	0.018	0.037	1.3
30	0.50	0.43	0.43	0.015	1.6
32	0.98	0.85	0.017	0.043	0.40
34	0.69	0.51	0.18	-	1.3
35	21	0.77	0.061	1.1	2.2
36	3.3	3.3	1.2	1.2	4.6
38	2.2	1.8	0.067	0.078	3.2
39	240	9.4	0.22	1.9	9.7
40	1.2	0.63	0.028	0.071	0.78
41	14	46	1.5	-	-
42	180	9.7	0.61	2.6	3.1
43	6.2	3.1	0.087	-	1.2
44	2.9	5.5	0.46	0.59	3.9

043061

45	7.2	2.4	0.53	0.91	2.3
46	240	3.5	4.7	-	-
47	260	5.2	10	-	5.0
48	240	20	3.8	-	-
49	25	8.7	0.49	-	6.3
50	2.2	0.75	0.072	0.15	1.5
51	-	2.1	0.51	1.9	1.6
52	24	150	-	-	-
53	140	94	10	-	-
54	200	120	10	10	-
55	240	180	6.4	-	-
57	52	140	6.0	-	-
58	7.2	180	-	-	-
60	240	72	10	10	-
61	240	170	10	10	-
62	240	15	1.8	10	-
63	240	240	0.21	1.6	-
64	240	240	10	8.8	-
65	240	-	1.7	8.4	16
66	2.4	1.2	0.16	0.066	-
67	48	0.92	0.030	-	-
68	18	0.25	0.011	-	-
69	21	0.85	-	0.22	2.5
70	220	19	-	-	10
71	240	52	-	3.8	10
72	40	0.76	-	0.078	1.2
73	0.52	0.31	-	0.15	0.29
74	23	8.6	-	0.29	8.6
75	0.99	0.40	-	0.023	-
76	3.4	5.2	10	0.28	1.6
77	81	240	10	3.3	1.7
78	18	1.9	0.21	2.0	8.4
79	6.7	240	10	8.0	10

043061

80	0.67	240	-	3.1	10
81	25	16	1.7	0.58	8.7
84	81	240	10	10	20
85	240	240	-	10	20
86	7.4	1.2	-	0.20	2.9
87	28	6.6	-	0.45	-
88	140	240	2.0	0.99	10
89	240	77	-	2.6	20
90	240	240	-	4.8	20
91	240	240	-	-	-
92	96	5.4	9.7	0.69	9.0
93	4.3	0.68	0.063	0.081	1.4
94	27	4.4	0.40	-	-
95	2.6	0.76	0.021	-	-
96	240	14	-	-	13
97	14	1.7	0.057	0.096	1.7
99	7.0	2.8	0.17	1.2	2.8
100	1.9	3.1	0.089	0.11	1.4
101	3.3	1.6	0.077	0.14	2.3
102	2.9	8.3	-	-	-
103	0.77	0.83	0.028	0.076	0.73
104	4.4	4.4	0.18	0.56	6.5
105	1.4	0.82	-	0.074	4.3
106	240	13	0.61	2.9	8.5
107	40	0.20	0.027	0.75	11
108	3.4	0.13	0.033	0.13	0.44
109	24	0.10	0.015	0.48	1.3
111	62	1.6	0.073	-	-
112	77	2.6	-	1.6	7.0
114	0.42	1.6	0.057	-	0.49
115	1.0	8.8	0.39	-	2.0
116	9.5	3.6	0.16	0.56	3.3
117	0.35	7.2	0.28	0.27	2.5

043061

118	10	63	0.71	-	-
119	29	1.7	0.61	6.3	5.1
120	110	240	1.0	4.7	20
121	240	52	-	-	-
122	210	4.8	-	3.8	10
123	2.4	240	-	2.4	35
124	9.9	15	-	0.39	4.8
125	36	240	-	-	-
126	230	31	-	10	20
127	1.5	2.3	-	0.36	4.3
128	47	2.0	1.4	0.94	20
129	12	0.82	-	0.71	5.4
130	18	0.96	-	0.75	4.0
131	10	15	0.40	5.9	12
132	51	2.7	2.1	7.1	8.3
133	6.4	12	0.84	1.1	5.8
134	13	4.9	0.59	0.39	-
135	110	10	10	3.6	61
136	25	39	0.95	0.52	-
137	240	33	1.5	10	-
138	82	95	10	-	-
139	240	110	50	10	-
140	150	25	6.6	10	-
141	240	200	-	-	-
142	40	65	10	-	-
143	5.4	6.4	-	0.33	5.7
144	1.4	2.4	1.2	-	-
145	9.0	23	-	-	-
146	84	14	0.66	-	-
147	48	15	2.0	-	-
148	240	75	0.42	-	-
149	35	21	-	-	-
150	240	29	10	-	-

043061

151	3.6	8.8	0.15	-	-
152	7.7	240	-	-	-
153	240	240	-	-	-
155	240	240	-	10	20
156	8.5	9.8	-	0.40	6.9
157	0.35	0.38	0.072	0.078	0.53
158	3.6	13	0.11	-	-
159	2.8	0.96	0.035	0.14	1.0
160	2.4	44	10	10	20
161	68	29	0.52	1.5	8.6
162	1.9	2.4	-	-	-
163	16	12	1.5	2.1	-
167	7.7	58	10	10	20
168	7.5	240	10	0.51	10
169	3.2	77	0.44	2.6	13
170	240	7.0	0.19	2.6	12
171	0.24	94	10	-	-
172	1.9	1.4	0.036	0.039	1.3
173	0.95	1.4	0.025	0.045	0.99
174	0.82	0.43	0.034	0.11	2.2
175	2.4	0.33	0.051	0.61	4.3
177	5.5	2.7	0.13	0.87	5.0
178	0.61	0.39	-	-	0.58
179	0.88	0.88	0.052	0.049	1.0
180	4.1	1.5	0.070	0.40	0.83
181	240	240	10	10	20
182	0.87	1.6	0.030	-	0.68
183	0.66	0.42	0.039	0.033	0.70
184	0.46	0.51	0.047	0.064	0.57
185	4.4	0.21	10	-	2.0
186	3.3	14	10	-	20
187	0.18	1.3	0.11	-	1.4
188	0.69	3.8	0.014	-	0.66

043061

189	0.20	0.55	0.10	-	1.2
190	0.22	1.1	0.17	-	0.70
191	0.20	0.59	0.031	-	0.43
192	0.12	1.5	0.056	-	0.60
194	0.20	0.68	0.040	-	0.98
195	1.1	1.1	0.0099	-	1.8
196	1.3	3.0	0.047	-	1.4
197	0.20	3.7	0.035	0.082	1.1
198	0.24	0.87	0.021	-	0.59
199	0.10	0.10	0.061	-	0.25
200	0.061	0.20	0.040	-	0.54
201	0.45	0.79	0.031	-	0.50
202	0.11	0.49	0.0083	-	0.38
203	0.19	0.029	0.032	-	0.29
204	1.3	0.22	0.012	-	0.62
205	37	0.67	0.15	-	0.99
206	24	0.44	0.039	-	1.4
207	71	3.1	0.43	-	3.5
208	11	0.68	0.25	-	1.0
209	15	0.32	0.17	-	1.5
210	14	0.26	0.13	0.12	1.1
211	0.039	0.15	0.029	-	0.80
212	0.21	0.59	0.057	-	0.89
213	0.36	0.79	1.1	-	0.46
214	0.072	0.29	0.12	-	0.62
215	0.66	0.53	0.033	-	2.1
216	0.18	0.21	0.074	-	0.13
217	50	140	7.8	-	20
218	9.5	>250	10	-	20
220	15	0.36	3.3	-	21
221	1.2	0.75	0.042	-	3.0
222	0.29	0.71	0.046	-	0.68
223	0.28	0.034	0.029	-	0.87

043061

224	1.5	0.057	0.024	-	1.0
225	-	0.57	0.061	-	7.6
226	67	1.4	0.067	-	1.7
227	>250	1.0	0.016	-	13
228	58	1.4	0.031	-	2.8
229	58	0.45	1.0	-	8.3
230	26	0.49	0.37	-	5.3
231	240	3.7	1.1	-	20
232	240	1.7	10	-	20
233	27	3.6	10	-	20
234	240	8.7	2.5	-	20
235	81	4.8	1.5	-	20
236	240	11	10	-	20
237	0.93	1.4	0.039	-	-
238	17	79	5.0	-	-
239	5.9	64	10	-	-
240	15	20	12	-	-
241	8.3	17	1.6	-	16
242	4.4	0.97	0.17	-	1.5
243	0.29	1.9	0.16	-	1.5
244	0.26	1.1	0.11	-	1.7
245	0.0086	1.1	0.75	-	5.2
246	0.12	0.46	0.027	-	0.55
247	0.37	0.21	0.12	0.11	0.39
248	1.3	0.79	0.053	-	0.71
249	0.82	0.44	0.032	-	0.69
250	0.60	0.63	0.12	0.19	0.71
251	0.67	0.32	0.023	0.032	0.44
252	0.66	0.44	0.16	0.022	0.43
253	0.20	0.69	0.087	-	3.0
254	0.14	1.6	0.21	-	2.2
255	0.77	1.7	0.18	-	3.2
256	0.14	0.57	0.022	-	0.65

043061

257	25	0.83	0.81	-	6.2
258	0.24	0.82	0.056	-	1.4
259	3.1	0.84	0.55	-	2.1
260	3.8	1.1	0.9	-	4.4
261	0.39	1.1	0.23	-	0.88
262	0.64	2.5	0.31	-	7.1
263	6.5	1.7	0.61	-	6.3
264	0.035	3.0	0.26	-	11
265	23	2.6	1.6	-	3.8
266	1.4	2.1	1.1	-	2.8
267	0.39	1.6	10	-	-
268	0.23	1.2	0.054	-	1.7
269	78	240	1.2	-	8.8
270	3.4	0.57	0.062	-	2.0
271	0.13	1.9	0.55	-	1.4
272	0.99	0.45	0.079	-	2.5
273	3.8	15	-	-	7.1
274	5.7	2.5	0.042	-	3.6
275	1.9	3.6	0.23	-	3.7
276	1.2	1.0	0.18	-	2.4
277	0.25	1.5	0.066	-	0.84
278	0.87	1.5	2.2	-	3.2
279	2.3	4.6	1.2	-	3.7
280	7.9	7.3	0.68	-	7.7
281	2.8	4.4	0.56	-	2.7
282	1.2	0.94	0.069	-	3.8
283	0.65	1.1	0.068	-	0.89
284	0.25	0.51	0.036	-	0.78
285	0.27	0.68	0.15	-	1.5
286	1.9	3.2	0.37	-	2.2
287	0.034	1.6	12	-	7.1
288	2.0	2.2	0.026	-	0.81
289	3.0	0.76	0.22	-	1.0

043061

290	1.7	3.5	2.0	-	7.9
291	0.60	1.5	0.034	0.47	1.3
292	0.28	3.0	1.7	-	2.2
293	0.33	0.16	-	-	0.46
294	0.19	0.33	0.020	-	0.56
295	1.8	1.3	0.20	-	0.64
296	0.63	0.90	0.40	-	1.2
297	0.015	0.74	0.49	-	1.5
298	1.5	2.4	0.029	-	0.57
299	1.7	1.1	0.017	-	0.65
300	0.89	1.0	0.021	-	0.12
301	1.5	0.87	0.0095	0.072	0.52
302	0.17	0.64	0.023	0.024	0.57
303	0.50	0.69	0.16	0.057	0.65
304	0.19	0.26	0.0085	0.047	0.49
305	0.58	0.33	0.026	0.023	0.68
306	0.47	1.3	0.054	0.053	0.53
307	0.47	1.0	0.030	0.031	0.33
308	0.025	0.16	0.29	0.081	0.52
309	0.72	0.49	0.036	-	0.88
310	1.3	1.6	-	-	1.9
312	0.71	3.4	-	-	-
313	2.3	4.8	-	-	-
314	8.5	31	-	-	-
315	4.1	1.8	-	-	-
316	2.4	0.93	-	-	-
317	3.8	13	-	-	-
318	4.9	14	-	-	7.4
319	2.2	6.6	-	-	1.6
320	9.3	28	-	-	-
321	4.3	0.24	-	-	0.95
322	2.7	2.2	-	-	2.2
323	2.1	-	-	-	5.7

043061

324	1.2	4.1	-	-	4.7
325	0.68	2.3	-	-	3.2
326	-	6.5	-	-	20
327	3.2	4.9	1.2	-	0.70
328	1.2	2.6	6.0	-	1.0
329	3.6	4.5	-	-	13
330	0.26	0.50	-	-	1.2
331	1.7	1.9	-	-	20
332	3.1	1.0	-	-	1.9
333	0.83	1.1	-	-	1.2
334	0.50	0.56	-	-	1.9
335	1.2	2.5	-	-	1.2
336	0.74	0.23	-	-	2.0
337	0.57	0.46	0.048	-	0.44
338	0.15	0.33	0.020	-	0.13
339	1.7	3.7	-	-	-
340	0.32	0.22	-	-	0.08
341	0.069	0.55	-	-	0.12
344	1.0	1.0	0.024	-	0.46
345	4.0	33	-	-	6.8
346	1.3	1.5	-	-	1.1
350	1.9	1.8	0.20	-	0.85
351	0.64	1.3	0.031	-	0.089
352	0.52	1.7	-	-	0.79
353	72	1.4	-	-	-
354	0.45	1.0	-	-	0.35
355	0.89	0.74	-	-	0.34
356	>250	0.42	-	-	20
357	-	0.89	-	-	13
358	9.0	21	-	-	1.0
359	0.28	1.1	0.038	-	0.66
360	0.57	2.5	0.13	-	0.31
361	0.21	1.1	-	-	1.1

043061

362	0.23	0.34	0.23	-	0.72
363	0.15	0.40	0.099	-	0.13
364	1.6	3.9	-	-	-
365	0.27	0.77	-	-	0.36
366	0.57	2.0	-	-	0.49
367	1.3	2.7	0.013	-	0.46
368	1.7	2.5	0.010	-	0.46
369	2.8	1.4	0.15	-	0.48
370	1.1	0.76	-	-	-
371	3.0	2.1	-	-	-
372	0.55	0.27	0.022	-	0.27
373	6.5	0.74	0.18	-	0.32
374	0.57	3.8	-	-	-
375	0.27	2.7	0.049	-	0.33
376	2.9	1.1	0.028	-	0.38
377	0.31	3.9	-	-	-
378	0.69	2.5	0.0053	-	0.49
379	2.0	2.1	-	-	1.1
380	3.1	1.6	-	-	0.63
381	0.36	0.50	0.0039	-	0.18
382	0.22	2.5	-	-	2.6
383	5.6	13	-	-	3.2
384	1.5	6.9	-	-	-
385	3.3	6.3	-	-	-
386	2.3	4.6	-	-	-
387	1.5	3.1	-	-	3.6
388	8.5	14	-	-	-
389	2.2	1.1	0.025	-	0.28
390	17	7.4	-	-	2.6
391	3.1	2.4	0.081	-	0.89
392	0.18	2.1	0.066	-	0.33
393	1.6	7.1	-	-	3.5
394	42	49	-	-	18

043061

395	48	7.8	-	-	6.3
396	1.3	3.6	-	-	0.19
397	1.8	16	-	-	-
398	1.1	1.4	-	-	0.41
399	2.3	0.69	-	-	0.57
400	4.2	3.2	-	-	-
401	7.8	4.5	-	-	0.93
402	0.82	9.3	-	-	-
403	0.14	0.46	-	-	0.17
404	0.36	4.1	-	-	-
405	0.46	4.0	-	-	-
406	2.4	2.8	-	-	11
407	0.029	1.0	-	-	20
408	7.5	0.80	-	-	0.80
409	5.3	0.053	-	-	0.43
411	22	19	-	-	-
412	12	13	-	-	-
413	12	15	-	-	-
414	24	11	-	-	8.5
415	35	19	-	-	16
416	21	14	-	-	5.2
417	20	11	-	-	7.7
418	1.5	0.13	-	-	0.28
419	0.95	0.34	-	-	0.96
420	0.31	0.25	-	-	0.15
421	7.8	1.8	-	-	2.6
422	0.12	0.089	-	-	0.22
423	0.027	0.17	-	-	0.74
424	0.29	37	-	-	16
425	0.058	1.5	0.11	-	0.27
426	0.77	11	-	-	2.3
427	0.032	1.2	0.047	-	0.20
428	0.25	0.70	-	-	20

043061

429	0.86	16	-	-	2.4
430	0.41	2.0	0.046	-	0.50
431	7.3	1.1	-	-	1.6
432	0.51	0.50	0.015	-	0.067
433	79	0.24	-	-	1.3
434	1.8	0.70	0.0057	-	0.60
435	1.1	4.9	-	-	2.5
436	0.065	0.81	-	-	0.44
437	0.40	0.67	-	-	0.54
438	0.32	0.81	-	-	0.74
439	-	0.32	-	-	0.68
440	0.081	0.32	-	-	1.0
441	1.5	2.4	-	-	7.9
442	1.4	1.8	-	-	7.5
443	1.4	0.11	0.094	-	0.37
444	0.13	0.76	0.049	-	0.51
445	40	0.42	-	-	2.6
446	1.7	2.1	-	-	1.1
447	7.7	0.29	0.050	-	0.60
448	0.66	0.66	-	-	1.1
450	2.6	0.29	0.070	-	0.28
451	24	0.53	-	-	7.6
452	0.29	1.9	0.20	-	0.55
453	0.31	1.0	-	-	2.8
454	0.23	0.54	-	-	0.47
455	1.0	2.4	0.097	-	0.74
456	0.23	1.0	-	-	1.1
457	0.14	1.1	-	-	0.59
458	1.1	0.11	-	-	0.51
459	36	1.1	-	-	-
460	0.030	0.038	0.027	-	0.52
461	1.4	3.6	-	-	2.1
462	0.14	1.8	0.020	-	0.45

043061

463	0.33	4.6	-	-	3.7
464	0.28	1.7	-	-	-
465	0.20	0.98	-	-	20
466	0.19	1.8	-	-	5.5
467	0.98	0.45	-	-	20
468	0.14	1.6	-	-	1.3
469	1.7	0.51	-	-	3.2
470	13	2.0	-	-	0.37
471	0.25	0.52	0.20	-	0.57
472	1.3	2.9	-	-	1.3
473	1.7	4.0	-	-	0.88
474	0.26	1.2	-	-	0.26
475	16	2.0	-	-	20
476	0.94	0.30	0.16	-	0.63
477	0.27	0.30	0.0096	-	0.95
478	2.1	2.4	-	-	3.8
479	0.91	1.9	-	-	2.1
480	1.6	1.8	-	-	4.9
481	1.4	1.8	-	-	-
482	0.13	0.17	-	-	0.29
483	3.3	3.9	-	-	4.3
486	27	14	-	-	-
487	41	11	-	-	-
488	15	11	-	-	-
556	2.6	6.0	-	-	-
557	0.50	5.3	-	-	1.6
558	10	100	-	-	15
559	0.065	2.7	-	-	0.27
560	0.58	2.9	-	-	-
561	7.1	10	-	-	-
567	2.8	18	-	-	20
568	23	20	-	-	20
569	22	0.49	-	-	15

043061

570	>250	>250	-	-	-
573	4.3	0.64	-	-	-
574	1.8	28	-	-	7.3
575	0.18	1.6	-	-	0.36
581	1.3	6.7	-	-	2.7
582	0.44	6.0	-	-	1.7
583	0.10	0.95	-	-	0.46
584	5.9	7.9	-	-	3.4
585	9.3	1.5	-	-	2.1
586	7.3	5.6	-	-	2.3
587	4.6	6.6	-	-	2.3
588	0.091	7.4	-	-	-
589	1.9	4.1	0.039	-	0.94
590	0.33	5.1	-	-	1.9
591	3.1	3.9	-	-	19
592	5.5	19	-	-	3.6
593	3.1	5.9	-	-	1.2
594	7.0	1.4	-	-	-
595	0.39	4.7	-	-	-
596	8.9	0.58	-	-	15
598	0.34	1.8	-	-	-
599	3.1	1.9	-	-	-
601	2.1	7.7	-	-	3.3
602	0.85	3.7	-	-	1.1
604	0.31	2.0	-	-	4.8
606	5.2	0.066	-	-	1.1
607	1.9	7.6	-	-	2.0
608	1.6	9.2	-	-	-
609	0.021	13	-	-	2.2
610	0.69	13	-	-	1.8
611	6.8	21	-	-	3.7
623	130	>250	-	-	20
624	0.66	24	-	-	-

043061

625	0.23	2.4	-	-	0.70
626	1.7	7.9	-	-	2.5
627	5.4	5.9	-	-	5.1
628	5.9	7.4	-	-	4.8
629	11	18	-	-	4.2
630	0.39	13	-	-	-
631	1.4	4.3	-	-	-
632	6.5	11	-	-	-
633	6.7	10	-	-	-
634	4.3	9.0	-	-	2.9
635	8.0	150	-	-	-
636	12	8.0	-	-	3.9
637	0.17	0.84	-	-	10
638	110	1.8	-	-	20
639	98	18	-	-	20
640	0.036	3.9	-	-	1.6
641	1.7	15	-	-	5.9
642		0.19	-	-	3.3
643	0.31	1.6	-	-	5.3
644	0.16	0.50	-	-	3.8
645	1.9	18	-	-	17
646	1.6	2.7	-	-	6.7
647	0.22	0.075	-	-	5.2
648	0.59	3.9	-	-	-
649	3.6	3.4	-	-	20
650	2.5	0.011	-	-	0.29
651	50	0.95	-	-	20
652	0.018	0.25	-	-	-
653	0.094	1.1	-	-	-
654	2.0	0.13	-	-	0.40
655	4.2	1.3	-	-	6.6
656	23	4.0	-	-	-
657	2.4	1.6	0.027		0.66

043061

658	0.69	0.59	-	-	1.5
659	1.4	0.31	-	-	17
660	17	0.51	-	-	0.66
661	4.1	1.7	-	-	1.0
662	>250	>250	-	-	20
663	>250	24	-	-	20
664	>250	4.5	-	-	-
665	>250	>250	-	-	-
666	0.72	2.0	0.0056	-	0.92
667	2.8	2.7	0.027	-	0.85
668	120	3.1	0.035	-	0.60
669	140	4.8	0.096	-	0.86
670	1.1	3.6	-	-	2.8
671	3.3	3.2	-	-	1.2
672	92	1.7	-	-	9.5
673	4.7	2.3	-	-	1.3
674	0.40	4.3	-	-	-
675	4.6	23	-	-	-
676	0.062	5.4	-	-	1.8
677	0.15	2.7	-	-	1.8
678	3.6	1.5	-	-	0.44
679	5.4	0.72	-	-	1.3
680	1.2	2.5	-	-	0.48
681	0.10	0.35	-	-	0.27
682	0.58	1.5	0.039	-	0.32
683	0.47	23	-	-	1.5
684	0.0069	0.49	-	-	0.35
685	0.30	1.0	0.012	-	0.10
686	4.3	3.4	-	-	0.56
687	1.6	0.73	0.017	-	0.27
688	83	24	-	-	13
689	7.6	3.0	-	-	1.5
690	1.5	0.39	-	-	3.5

043061

691	4.5	0.56	-	-	2.7
692	0.81	2.5	-	-	0.68
693	2.2	0.57	-	-	0.29
694	0.84	0.12	-	-	-
695	12	0.28	-	-	4.9
696	0.24	0.24	-	-	0.42
697	0.74	0.059	-	-	0.20
698	1.7	0.40	-	-	1.0
699	47	2.1	-	-	0.98
700	0.38	0.095	-	-	0.12
701	0.21	0.032	-	-	0.05
702	1.3	2.9	-	-	4.7
703	4.0	2.5	-	-	1.2
704	86	46	-	-	17
705	220	19	-	-	9.1
706	1.3	12	-	-	2.9
707	0.15	1.7	0.044	-	0.40
708	1.0	37	-	-	-
709	0.67	14	-	-	2.1
710	0.12	2.6	0.022	-	0.55
711	0.069	3.6	-	-	1.7
712	0.32	0.72	-	-	2.8
713	6.6	51	-	-	13
714	18	28	-	-	3.9
715	0.36	3.9	0.042	-	0.68
716	6.6	20	-	-	3.1
717	0.22	8.1	-	-	1.6
718	0.090	4.6	-	-	0.83
719	0.40	0.38	-	-	0.50
720	1.1	0.94	-	-	1.9
721	0.072	1.1	-	-	3.5
722	0.12	0.56	-	-	0.84
723	0.31	0.011	-	-	0.45

043061

724	0.084	0.098	-	-	0.26
725	0.55	0.49	-	-	1.5
726	1.9	0.059	-	-	0.80
727	37	1.6	-	-	1.3
728	0.063	0.044	-	-	0.92
729	1.1	1.8	-	-	2.2
730	0.044	0.64	-	-	0.87
731	8.5	0.33	-	-	0.95
732	0.044	0.15	-	-	0.44
733	4.1	1.5	-	-	3.5
734	0.18	0.29	-	-	1.4
735	0.24	0.061	0.00074	-	0.14
736	0.16	0.48	0.025	-	0.15
737	1.1	0.13	0.00031	-	0.043
738	0.019	0.16	-	-	0.082
739	0.13	0.76	0.052	-	0.19
740	0.61	1.3	-	-	0.12
741	0.87	1.4	0.0037	-	0.21
742	0.15	0.79	0.0015	-	0.14
743	0.12	1.6	-	-	0.42
744	0.049	0.62	-	-	0.31
745	0.38	0.47	-	-	1.1
746	-	0.17	-	-	0.96
747	0.30	0.069	-	-	0.18
748	0.054	0.22	-	-	0.41
749	0.67	0.58	-	-	1.2
750	0.48	0.24	-	-	0.15
751	-	17	-	-	4.5
752	1.0	4.1	-	-	1.7
753	0.40	0.16	-	-	0.64
754	0.058	0.23	-	-	0.091
755	2.6	61	-	-	18
756	0.19	1.9	-	-	6.0

043061

757	0.023	0.16	-	-	1.0
758	0.86	0.075	-	-	0.30
759	0.085	0.29	-	-	0.27
760	0.070	0.022	-	-	0.048
761	0.048	0.041	-	-	0.17
763	4.5	0.76	-	-	1.8
764	0.051	0.53	-	-	-
765	0.62	0.13	-	-	-
766	0.66	9.4	-	-	3.5
767	0.44	6.6	-	-	2.3
768	14	3.2	-	-	1.8
769	16	0.20	-	-	0.46
770	21	1.7	-	-	8.5
771	6.3	8.5	-	-	10
772	0.0047	0.027	-	-	1.4
773	0.76	0.70	-	-	7.9
774	0.63	1.1	-	-	-
775	5.8	6.6	-	-	-
776	0.055	0.038	-	-	-
777	0.068	0.75	-	-	0.77
778	0.15	0.34	-	-	-
779	0.11	0.012	-	-	0.010
780	1.5	31	-	-	14
781	0.074	0.12	-	-	0.83
782	0.18	3.4	-	-	1.1
783	1.2	>250	-	-	-
784	1.2	2.6	-	-	2.0
785	0.69	>250	-	-	6.4
786	>250	83	-	-	-
787	200	83	-	-	-
788	4.8	>250	-	-	-
789	1.2	7.0	-	-	-
790	0.61	>250	-	-	-

043061

791	1.9	5.7	-	-	1.3
792	1.5	83	-	-	21
793	6.9	11	-	-	-
794	24	120	-	-	-
795	13	160	-	-	20
796	240	2.2	-	-	20
797	1.8	8.6	-	-	1.8
798	9.8	>250	-	-	20
799	0.86	9.9	-	-	20
800	0.38	0.33	-	-	5.9
801	0.068	2.2	-	-	13
802	1.3	24	-	-	10
803	2.0	7.0	-	-	20
804	6.9	32	-	-	20
805	11	1.7	-	-	9.8
806	6.3	0.39	0.018	-	0.69
807	5.0	2.6	-	-	2.5
808	4.2	1.6	-	-	1.3
809	140	2.3	-	-	20
810	240	23	-	-	20
811	9.3	2.6	-	-	2.1
812	17	0.51	-	-	2.8
813	85	3.7	-	-	20
814	35	1.0	-	-	5.5
815	7.7	4.1	-	-	1.9
816	2.6	3.1	-	-	1.1
817	22	8.6	-	-	1.1
818	58	7.3	-	-	4.2
819	2.3	2.9	-	-	2.2
820	0.92	2.0	-	-	2.2
821	2.7	6.5	-	-	3.4
822	2.7	13	-	-	3.2
823	18	40	-	-	7.6

043061

824	16	11	-	-	3.2
825	23	3.2	-	-	-
826	43	3.1	-	-	-
827	4.4	10	-	-	1.3
828	4.2	16	-	-	2.7
829	5.5	8.0	-	-	1.2
830	1.5	9.6	-	-	1.9
831	42	6.5	-	-	2.5
832	19	2.7	-	-	1.8
833	2.0	2.8	0.32	-	0.68
834	22	6.0	-	-	3.6
835	11	11	-	-	20
836	4.7	4.9	-	-	1.1
837	5.7	35	-	-	-
838	-	2.1	-	-	17
839	-	3.3	-	-	20
840	22	2.8	-	-	0.81
841	83	11	-	-	3.3
842	1.2	3.3	-	-	20
843	0.75	0.88	-	-	3.8
844	100	5.2	-	-	2.7
845	2.5	6.2	-	-	1.5
846	12	8.6	-	-	5.1
847	22	7.4	-	-	5.0
848	230	100	-	-	20
849	>250	130	-	-	20
850	0.51	5.4	-	-	3.6
851	1.3	27	-	-	20
852	1.3	5.7	-	-	-
853	19	38	-	-	20
854	5.1	1.9	-	-	10
855	27	20	-	-	-
856	0.33	5.6	-	-	-

043061

857	1.0	1.9	-	-	1.4
858	0.48	0.15	-	-	1.7
859	3.0	0.36	-	-	3.7
860	0.41	1.3	-	-	0.72
861	0.42	0.63	-	-	0.42
862	0.29	0.60	-	-	1.2
863	0.53	0.19	-	-	0.72
864	0.17	1.0	-	-	6.5
865	18	14	-	-	-
866	0.39	0.94	-	-	2.3
867	>250	7.9	-	-	20
868	0.44	2.4	-	-	2.2
869	17	14	-	-	-
870	2.5	0.31	-	-	1.4
871	1.1	1.3	-	-	3.0
872	1.5	1.4	-	-	-
873	2.6	7.2	-	-	-
874	14	2.2	-	-	-
875	1.7	0.51	-	-	3.1
876	2.4	0.51	-	-	2.2
877	5.1	0.24	-	-	6.0
878	1.9	1.3	-	-	0.57
879	0.60	1.1	-	-	1.2
880	6.5	2.5	-	-	20
881	5.3	3.0	-	-	2.1
882	0.82	0.96	-	-	1.7
883	1.5	0.84	-	-	0.83
884	4.6	2.4	-	-	2.2
885	3.0	1.2	-	-	2.4
886	1.3	0.49	0.0096	-	0.60
887	0.42	0.47	-	-	1.6
888	0.51	0.33	-	-	1.2
889	1.3	0.37	0.22	-	0.67

043061

890	11	8.4	-	-	6.6
891	3.1	3.0	-	-	2.8
892	1.8	1.3	-	-	5.0
893	0.92	0.72	-	-	1.7
894	8.6	0.68	-	-	4.0
895	0.71	2.7	-	-	1.8
896	0.19	0.60	0.15	-	0.21
897	0.25	5.1	-	-	13
898	0.34	0.70	-	-	0.48
899	0.63	1.7	-	-	0.99
900	2.6	0.80	-	-	-
901	0.39	1.7	-	-	-
902	0.25	2.6	-	-	2.2
903	0.63	3.5	0.14	-	0.73
904	0.17	1.4	-	-	0.52
905	4.6	1.2	-	-	1.3
906	1.0	0.94	0.067	-	0.81
907	4.4	1.5	0.070	-	0.73
908	0.77	3.9	-	-	1.4
909	3.4	16	-	-	-
910	3.0	11	-	-	20
911	0.69	1.2	-	-	0.34
912	2.1	0.58	-	-	-
913	2.1	5.5	-	-	-
914	1.3	1.5	-	-	1.9
915	0.74	1.3	0.10	-	0.55
916	-	0.45	-	-	1.9
917	6.1	0.70	-	-	0.85
918	0.052	0.38	0.13	-	0.38
919	0.98	5.8	-	-	1.4
920	4.9	13	-	-	1.9
921	23	3.1	-	-	1.5
922	1.5	0.78	0.16	-	0.43

043061

923	5.5	1.9	-	-	0.80
924	3.2	10	-	-	4.0
925	2.5	2.8	0.091	-	0.71
926	2.5	4.0	-	-	1.2
927	2.6	1.6	0.30	-	0.80
928	2.4	1.5	-	-	1.7
929	7.7	1.1	-	-	1.3
930	0.64	1.3	-	-	1.3
931	0.80	2.7	-	-	
932	0.15	1.2	0.052	-	0.31
933	0.20	1.0	0.35	-	0.55
934	8.6	5.4	-	-	
935	1.9	1.8	-	-	
936	1.0	3.3	-	-	
937	0.34	1.1	-	-	
938	5.9	2.8	-	-	
939	83	4.0	-	-	2.6
940	25	7.2	-	-	2.2
941	4.3	20	-	-	20
942	26	2.8	-	-	20
943	1.1	6.7	-	-	
944	37	41	-	-	6.7
945	9.8	9.3	-	-	1.6
946	0.59	0.73	-	-	0.68
947	2.0	0.27	-	-	0.34
948	0.60	0.31	-	-	0.34
949	6.6	1.1	-	-	20
950	0.21	0.37	-	-	3.8
951	3.7	9.8	-	-	20
952	0.59	2.3	-	5.9	3.0
953	1.1	15	-	1.7	-
954	0.13	6.5	-	-	20
955	0.22	3.0	-	-	20

043061

956	0.78	7.5	-	-	4.0
957	0.26	8.6	-	-	1.7
958	0.49	28	-	-	20
959	2.4	5.9	-	-	5.4
960	6.7	6.6	-	-	20
961	1.5		-	-	20
962	1.5	>250	-	-	20
963	1.4	180	-	-	20
964	1.9	32	-	-	13
965	0.96	60	-	-	
966	61	>250	-	-	20
967	2.8	51	-	-	18
968	>250	>250	-	-	20
969	0.76	1.2	-	-	1.3
970	0.87	28	-	-	11
971	1.8	4.9	-	-	-
972	20	15	-	-	-
973	>250	>250	-	-	-
974	1.1	7.6	-	-	20
975	0.33	83	-	-	20
976	17	6.4	-	-	20
977	48	1.0	-	-	4.9
978	1.3	4.9	-	-	-
979	0.91	55	-	-	20
980	5.7	13	-	-	-
981	2.1	28	-	-	13
982	8.1	1.7	-	-	20
983	3.5	7.2	-	-	13
984	1.5	0.88	-	-	-
985	2.2	3.0	-	4.1	9.7
986	4.2	2.6	-	3.7	20
987	2.9	1.8	-	-	7.3
988	2.8	5.3	-	-	20

043061

989	5.2	32	-	-	20
990	0.74	25	-	-	20
991	0.31	0.80	-	-	11
992	1.3	3.2	-	-	5.8
993	1.3	3.9	-	-	3.8
994	6.4	110	-	-	20
995	3.2	5.6	-	-	2.5
996	4.1	5.8	-	-	20
997	1.1	3.3	-	-	20
998	21	>250	-	-	-
999	0.27	-	-	-	17
1000	2.7	6.2	-	-	4.0
1001	1.5	4.6	-	-	4.7
1002	2.7	4.7	-	-	5.5
1003	2.8	3.9	-	-	20
1004	3.9	11	-	-	3.5
1005	0.87	7.7	-	-	20
1006	2.6	7.0	-	-	11
1007	0.42	3.9	-	-	-
1008	1.7	7.1	-	-	-
1009	1.8	6.7	-	-	20
1010	1.8	1.0	-	-	2.0
1011	1.2	8.3	-	-	20
1012	0.35	1.4	-	-	-
1013	7.3	47	-	-	1.4
1014	1.3	1.9	-	-	20
1015	1.4	8.2	-	-	2.7
1016	3.3	7.5	-	-	3.3
1017	7.2	8.4	-	-	3.3
1018	81	74	-	-	20
1019	32	5.9	-	-	20
1020	32	21	-	-	20
1021	5.7	19	-	-	8.9

043061

1022	2.9	12	-	-	2.5
1023	3.6	13	-	-	3.5
1024	0.44	2.2	-	-	1.2
1025	1.2	19	-	-	2.0
1026	20	65	-	-	20
1027	29	2.2	-	-	7.3
1028	1.5	7.0	-	-	2.8
1029	0.45	2.1	-	-	3.6
1030	2.2	1.1	-	-	0.67
1031	0.26	0.24	0.0013	-	0.085
1032	0.31	0.28	-	-	0.28
1033	0.098	0.059	0.19	-	0.12
1034	0.064	0.34	0.017	-	0.23
1035	0.37	1.1	-	-	0.29
1036	0.30	0.52	-	-	0.20
1037	0.049	0.28	0.014	-	0.13
1038	0.077	0.85	0.021	-	0.28
1039	0.11	0.087	-	-	0.091
1040	0.042	0.059	-	-	0.057
1041	0.036	0.043	-	-	0.23
1042	0.17	0.063	-	-	0.13
1043	0.049	0.29	-	-	0.39
1044	-	0.070	-	-	0.35
1045	0.56	0.12	-	-	0.17
1046	0.090	0.054	-	-	0.14
1047	0.21	0.27	-	-	-
1048	0.083	0.15	-	-	0.19
1049	0.015	0.042	-	-	0.13
1050	0.51	0.90	-	-	4.4
1051	0.27	0.21	-	-	0.042
1052	2.5	2.0	-	-	0.19
1053	0.021	0.14	-	-	0.21
1054	0.47	0.59	-	-	2.7

043061

1055	0.017	0.016	-	-	0.016
1056	0.88	0.59	-	-	0.58
1057	0.023	0.040	-	-	-
1058	0.75	0.57	-	-	-
1059	0.0090	0.044	-	-	-
1060	0.34	0.63	-	-	2.5
1061	0.011	0.10	-	-	-
1062	0.058	0.076	-	-	0.11
1063	1.1	1.8	-	-	0.43
1064	0.080	0.039	-	-	-
1065	-	0.031	-	-	-
1066	0.028	0.030	-	-	-
1067	0.079	0.047	-	-	0.011
1068	0.043	0.092	-	-	0.25
1069	0.060	0.91	-	-	2.1
1070	0.013	0.18	-	-	1.1
1071	0.014	0.044	-	-	0.19
1072	0.10	0.75	-	-	0.77
1073	0.033	0.12	-	-	0.21
1074	0.044	0.047	-	-	0.042
1075	0.011	0.027	-	-	0.037
1076	0.11	1.0	-	-	1.7
1077	0.46	0.32	-	-	0.14
1078	2.7	0.11	-	-	0.97
1079	0.028	0.089	-	-	0.65
1080	0.64	0.69	-	-	0.24
1081	1.5	0.68	-	-	0.25
1082	5.2	1.5	-	-	0.58
1083	0.037	0.079	-	-	0.075
1084	1.7	5.0	-	-	2.6
1085	0.36	0.032	-	-	0.16
1086	6.2	2.1	-	-	2.5
1087	0.072	0.086	-	-	-

043061

1088	3.4	4.9	-	-	-
1089	0.51	0.12	-	-	-
1090	4.1	1.8	-	-	-
1091	0.23	0.11	-	-	0.14
1092	3.7	4.0	-	-	3.2
1093	0.25	0.18	-	-	0.13
1094	0.46	2.1	-	-	-
1095	0.027	0.018	-	-	-
1096	2.2	1.4	-	-	-
1097	0.40	0.21	-	-	0.66
1098	0.57	0.30	-	-	0.15
1099	1.7	1.5	0.0025	-	0.22
1100	0.39	0.37	0.0046	-	0.12
1101	0.35	0.24	-	-	0.23
1102	0.64	1.4	0.031	-	0.22
1103	0.25	0.27	0.021	-	0.26
1104	0.25	0.90	0.056	-	0.30
1105	0.15	0.44	0.20	-	0.32
1106	0.27	0.12	-	-	0.52
1107	0.065	0.13	-	-	0.077
1108	0.031	0.090	-	-	-
1109	0.73	0.47	-	-	0.92
1110	-	0.16	-	-	1.3
1111	0.20	0.078	-	-	0.31
1112	1.2	0.15	-	-	0.17
1113	0.62	0.31	-	-	1.0
1114	0.056	0.40	-	-	0.10
1115	0.084	1.4	-	-	0.80
1116	0.031	0.013	-	-	-
1117	0.015	0.017	-	-	0.15
1118	0.40	0.58	-	-	0.36
1119	1.0	0.43	-	-	17
1120	0.11	0.075	0.032	-	0.68

043061

1121	1.8	2.7	-	-	-
1122	0.71	0.84	-	-	-
1123	1.2	4.7	-	-	2.6
1124	0.88	3.1	-	-	1.4
1125	0.36	1.5	-	-	0.17
1126	1.2	3.0	-	-	0.95
1127	0.68	2.4	-	-	0.52
1128	0.73	0.94	-	-	0.55
1129	0.11	1.8	-	-	0.41
1130	0.17	0.43	-	-	0.28
1131	0.073	0.18	-	-	0.43
1132	0.62	0.79	-	-	1.6
1133	1.6	0.13	-	-	0.57
1134	0.36	0.13	-	-	0.34
1135	0.018	0.36	0.022	-	0.32
1136	1.1	11	-	-	2.3
1137	0.026	0.045	-	-	0.29
1138	0.98	1.4	-	-	3.7
1139	0.064	0.10	-	-	1.1
1140	1.6	0.99	-	-	3.4
1141	0.0083	0.37	-	-	0.47
1142	0.70	1.6	-	-	1.2
1143	1.4	13	-	-	4.0
1144	0.26	1.5	-	-	0.25
1145	0.31	0.86	-	-	3.3
1146	0.013	0.41	-	-	1.2
1147	1.2	3.6	-	-	9.0
1148	0.038	0.16	-	-	1.2
1149	0.65	3.5	-	-	0.51
1150	18	18	-	-	-
1151	9.6	22	-	-	-
1152	7.4	24	10	-	0.78
1153	6.6	32	-	-	-

043061

1154	8.1	50	-	-	2.4
1155	1.8	0.66	0.0035	-	0.86
1156	2.5	0.44	0.019	-	0.34
1157	4.2	0.70	-	-	0.27
1158	6.5	1.3	-	-	0.35
1159	0.36	0.13	-	-	0.30
1160	1.5	1.7	-	-	1.1
1161	18	0.33	-	-	15
1162	0.48	0.55	-	-	-
1163	10	7.5	-	-	-
1164	18	0.67	0.017	-	0.34
1165	3.4	1.1	-	-	0.24
1166	1.8	0.37	-	-	0.35
1167	50	6.6	0.047	-	0.97
1168	83	60	-	-	20
1169	39	6.2	-	-	2.3
1170	0.76	0.17	-	-	0.23
1171	1.5	0.35	-	-	0.17
1172	22	3.2	-	-	0.42
1173	10	0.98	-	-	1.4
1174	11	0.43	-	-	1.4
1175	21	1.0	-	-	20
1176	12	2.9	-	-	-
1177	10	0.62	-	-	-
1178	43	0.72	-	-	3.1
1179	>250	0.85	-	-	20
1180	7.6	1.4			-
1181	77	2.5			-
1182	34	1.2			20
1183	>250	8.9			9.2
1184	110	11	-	-	-
1185	81	2.4	-	-	4.3
1186	>250	30	-	-	-

043061

1187	150	2.9	-	-	-
1188	0.029	0.78	-	-	-
1189	0.81	2.6	-	-	1.2
1190	2.3	5.9	-	-	1.2
1191	0.20	42	-	-	20
1192	2.3	130	-	-	20
1193	0.20	0.68	-	-	2.8
1194	0.019	0.10	-	-	0.19
1195	0.83	0.28	-	-	-
1196	1.4	0.27	-	-	-
1197	9.5	1.6	-	-	3.5
1198	0.99	1.1	-	-	1.7
1199	0.020	0.037	-	-	0.034
1200	0.25	0.053	-	-	0.23
1201	13	3.4	-	-	5.6
1202	2.2	-	-	-	1.3
1203	3.0	1.6	-	-	20
1204	0.12	0.47	-	-	0.54
1205	1.7	2.7	-	-	8.0
1206	-	-	-	-	2.1
1207	14	1.4	-	-	13
1208	1.1	0.037	-	-	1.0
1209	20	1.2	-	-	12
1210	9.3	0.018	-	-	0.88
1211	13	0.67	-	-	8.3
1212	23	0.11	-	-	11
1213	56	3.6	-	-	8.4
1214	0.075	0.075	-	-	0.22
1215	0.72	0.68	-	-	7.2
1216	83	0.15	-	-	1.8
1217	37	2.1	-	-	4.6
1218	0.067	0.069	-	-	0.32
1219	0.067	0.069	-	-	0.32

043061

1220	0.11	0.095	-	-	0.12
1221	0.85	2.7	-	-	4.2
1222	0.016	0.11	-	-	0.52
1223	0.016	0.11	-	-	0.52
1224	0.041	1.4	-	-	1.8
1225	0.15	1.2	-	-	7.7
1226	0.75	1.7	-	-	8.7
1227	0.051	0.11	-	-	0.67
1228	5.4	3.0	-	-	-
1229	0.30	0.16	-	-	0.51
1230	-	0.16	-	-	0.10
1231	3.8	0.11	-	-	1.2
1232	33	1.4	-	-	20
1233	0.29	0.10	-	-	0.38
1234	2.2	1.4	-	-	5.4
1235	1.1	0.63	-	-	3.3
1236	11	0.043	-	-	1.3
1237	6.1	0.58	-	-	12
1238	0.20	3.2	-	-	9.7
1239	26	23	-	-	20
1240	3.5	0.15	-	-	-
1241	3.8	0.60	-	-	-
1242	0.20	0.019	-	-	0.18
1243	2.7	0.25	-	-	3.8
1244	0.66	0.030	-	-	0.12
1245	4.1	1.4	-	-	4.9
1246	11	0.10	-	-	2.1
1247	24	7.4	-	-	20
1249	51	0.64	-	-	17
1250	20	1.7	-	-	18
1251	1.6	0.25	-	-	3.9
1252	5.7	3.1	-	-	7.7
1253	1.9	0.34	-	-	1.8

043061

1254	1.9	0.34	-	-	1.8
1255	3.1	2.0	-	-	2.9
1256	0.68	0.18	-	-	0.48
1257	7.9	1.1	-	-	1.7
1258	2.2	0.015	-	-	2.6
1259	5.6	0.67	-	-	4.9
1260	54	0.086	-	-	-
1261	4.2	1.1	-	-	-
1262	5.4	1.3	-	-	-
1263	0.95	0.15	-	-	-
1264	10	3.6	-	-	-
1265	0.049	0.048	-	-	0.12
1266	-	-	-	-	1.4
1267	3.5	0.11	-	-	0.73
1268	2.1	1.0	-	-	5.2
1269	0.12	0.47	-	-	0.54
1270	1.7	2.7	-	-	8.0
1271	0.15	0.030	-	-	-
1272	5.0	0.66	-	-	-
1273	0.18	0.36	-	-	1.7
1274	0.59	-	-	-	3.3
1275	0.14	0.26	-	-	0.19
1276	0.071	0.24	-	-	0.49
1277	0.069	0.61	-	-	1.4
1278	0.22	0.40	-	-	2.0
1279	1.4	1.4	-	-	-
1280	1.3	8.5	-	-	9.9
1281	0.49	1.1	-	-	1.6
1282	1.4	2.1	-	-	5.2
1283	4.1	7.6	-	-	4.0
1284	0.76	-	-	-	2.8
1285	0.026	0.017	-	-	0.092
1286	0.038	0.10	-	-	0.27

043061

1287	250	3.7	-	-	8.4
1288	290	-	-	-	8.8
1289	51	130	-	-	20
1290	170	43	-	-	20
1291	97	96	-	-	20
1292	8.0	4.1	-	-	12
1293	100	6.1	-	-	-
1294	250	220	-	-	20
1295	130	47	-	-	-
1296	2.4	5	-	-	20
1297	0.22	0.092	-	-	2.7
1298	2.6	2.7	-	-	13
1299	89	26	-	-	15
1300	14	1.8	-	-	7.0
1301	91	3.6	-	-	-
1302	130	6.6	-	-	20
1303	65	2.9	-	-	20
1304	110	17	-	-	-
1305	130	7.5	-	-	20
1306	9.4	1.1	-	-	2.9
1307	5.6	14	-	-	20
1308	20	2.2	-	-	2.1
1309	4.6	13	-	-	7.9
1310	6.2	7.5	-	-	3.6
1311	120	19	-	-	11
1312	0.10	0.15	-	-	0.33
1313	2.2	5.3	-	-	4.8
1314	10	0.049	-	-	0.46
1315	79	1.4	-	-	20
1316	1.8	0.018	-	-	4.5
1317	8.0	0.97	-	-	2.9
1318	0.0062	0.034	-	-	0.088
1319	0.099	0.61	-	-	-

043061

1320	75	0.16	-	-	7.0
1321	7.5	0.31	-	-	3.0
1322	130	53	-	-	-
1323	130	7.1	-	-	-
1324	12	0.14	-	-	0.69
1325	1.3	0.91	-	-	1.8
1326	1.2	0.47	-	-	1.7
1327	0.20	0.29	-	-	0.18
1328	4.9	1.5	-	-	3.4
1329	1.5	26	-	-	3.6
1330	0.044	0.38	-	-	1.5
1331	-	0.31	-	-	0.44
1332	0.53	0.61	-	-	4.4
1333	0.37	0.16	-	-	0.31
1334	0.11	0.14	-	-	0.26
1336	1.8	14	-	-	11
1337	1.8	8.2	-	-	2.7
1338	0.069	0.029	-	-	0.13
1339	0.27	0.16	-	-	0.10
1340	0.63	0.040	-	-	0.080
1341	4.4	1.4	-	-	2.0
1342	0.044	0.38	-	-	1.5
1343	0.0044	0.016	-	-	0.051
1344	0.0044	0.016	-	-	0.051
1345	0.041	0.075	-	-	0.48
1346	0.052	0.45	-	-	6.0
1347	-	0.17	-	-	0.73
1348	0.11	0.015	-	-	0.029
1349	5.4	2.2	-	-	0.58
1350	0.097	0.011	-	-	0.030
1351	1.1	0.78	-	-	0.74
1352	0.12	0.016	-	-	0.028
1353	0.46	0.51	-	-	-

043061

1354	1.6	0.84	-	-	1.2
1355	0.062	0.033	-	-	0.028
1356	1.9	3.4	-	-	1.3
1357	0.12	0.020	-	-	-
1358	1.7	0.68	-	-	1.2
1359	0.052	0.025	-	-	0.044
1360	0.83	0.11	-	-	0.70
1361	0.011	0.011	-	-	-
1362	0.16	0.050	-	-	-
1363	0.045	0.55	-	-	0.43
1364	0.15	0.029	-	-	0.058
1365	0.48	0.48	-	-	2.2
1366	0.024	0.015	-	-	0.011
1367	0.17	2.9	-	-	1.9
1368	0.33	0.034	-	-	0.063
1369	1.4	0.75	-	-	1.3
1370	0.023	0.14	-	-	0.24
1371	0.021	0.058	-	-	0.15
1372	0.46	1.7	-	-	1.4
1373	0.0095	0.032	-	-	0.095
1374	0.29	0.28	-	-	2.7
1375	0.19	0.89	-	-	1.8
1376	0.84	17	-	-	-
1377	0.029	0.27	-	-	2.0
1378	1.4	2.8	-	-	9.5
1379	0.0088	0.16	-	-	0.51
1380	0.85	0.18	-	-	0.47
1381	19	2.1	-	-	20
1382	0.66	0.060	-	-	
1383	0.97	0.48	-	-	7.0
1384	9.4	0.26	-	-	8.0
1385	5.9	0.70	-	-	5.3
1386	0.14	2.2	-	-	3.9

043061

1387	2.6	12	-	-	20
1388	1.1	2.8	-	-	0.88
1389	0.17	0.88	-	-	0.92
1390	4.0	15	-	-	14
1391	0.15	2.0	-	-	0.70
1392	1.9	3.8	-	-	14
1393	0.022	0.016	-	-	
1394	0.053	0.037	-	-	0.45
1395	-	0.070	-	-	0.19
1396	0.062	0.012	-	-	0.026
1397	1.3	0.054	-	-	-
1398	5.5	1.6	-	-	-
1399	0.16	0.45	-	-	3.0
1400	0.053	0.020	-	-	0.12
1401	0.30	0.049	-	-	0.47
1402	0.30	0.10	-	-	0.26
1403	1.1	0.045	-	-	1.9
1404	0.90	0.050	-	-	0.9
1405	0.96	0.057	-	-	0.48
1406	2.7	0.95	-	-	12
1407	7.1	0.35	-	-	4.4
1408	0.019	0.083	-	-	
1409	9.2	0.81	-	-	2.3
1410	22	0.098	-	-	1.8
1411	0.20	1.2	-	-	2.2
1412	0.29	1.7	-	-	1.6
1413	-	1.8	-	-	1.4
1414	40	4.9	-	-	10
1415	19	1.8	-	-	6.9
1416	48	52	-	-	20
1417	26	65	-	-	11
1418	67	62	-	-	20
1419	0.075	0.68	-	-	1.1

1420	0.82	1.7	-	-	1.7
1421	2.1	0.47	-	-	1.5
1422	0.29	4.2	-	-	6.9
1423	50	44	-	-	20
1424	3.7	14	-	-	20
1425	5.9	4.9	-	-	20
1426	33	4.0	-	-	20
1427	21	5.2	-	-	20
1428	34	53	-	-	20
1429	48	18	-	-	20
1430	21	4.7	-	-	7.0
1431	59	12	-	-	13
1432	2.1	7.7	-	-	20
1433	2.5	2.8	-	-	13
1434	2.1	0.96	-	-	21
1435	160	250	-	-	-
1436	11	5.6	-	-	-
1437	150	250	-	-	-
1438	250	250	-	-	-
1439	0.20	0.65	-	-	0.25
1440	1.6	1.1	-	-	2.1
1441	20	4.8	-	-	5.4
1442	0.065	1.0	-	-	0.53
1443	0.056	0.24	-	-	0.81
1444	10	0.48	-	-	-
1445	5.4	3.6	-	-	5.3
1446	0.26	0.23	-	-	0.23
1447	0.28	0.024	-	-	0.050
1448	4.2	1.7	-	-	1.6
1449	0.61	0.35	-	-	0.87
1450	22	3.6	-	-	6.8
1454	1.6	45	-	-	10

В табл. 1 приведены значения IC_{50} активности ингибирования DGK in vitro, измеренные в анализах липосом DGK α и DGK ζ (LIPGLO).

Соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве ингибитора(ов) одного или обоих ферментов DGK α и DGK ζ , и поэтому могут применяться для лечения заболеваний, связанных с ингибированием активности DGK α и DGK ζ .

Последовательность нуклеотидов, кодирующая hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

```

1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCTT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
51  AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAGCTCT
101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTTGGGTAC
151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTCATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
401 AAGTGGACAA AATTATCCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
451 TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAGAGAT
501 TGAATATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCC CAGAGGTTCC CCAGACCAGT
651 CTAATGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTTG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTACG ACCAGTGTG CATGAAAGCC
751 CTGCCTTTGT AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTTGGTGT
801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
851 GCTGTGAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CCGTGGGCCA
951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCTGCCT CCATCTTCCA
1001 TCTATCCCAG TGTCTTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051 AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101 GATTGACCCT GTTCTTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151 AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201 TTAAACCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251 GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301 GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATGACAA AGCTAATTTG
1351 CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401 GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451 AGATCCTCAA GGATTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501 TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACCTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551 CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601 CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651 AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701 CTTTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751 GGAACCGCT GGAATCTGAG AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801 AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCGGAGG
1851 ACCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901 AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951 GACAAGAGAC TGGAAAGTGG TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCGA
2001 AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051 AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCTTTC CCATGCAAAAT TGACGGAGAA
2101 CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCACA AGAACCAGAT
2151 GCCATGCTC ATGGGCCAC CCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201 TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251 CACTGA

```

(SEQ ID NO: 1)

Аминокислотная последовательность hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

```

0001 MAKERGLISP SFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060
0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CYFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
0121 LYDTRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFP RPVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VVVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPDRKNSKT SQKTMDDLNL 0360
0361 STSEALRIDP VPNTHTPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFYI LNPRQVFNL KDGPEIGLRL 0420
0421 FKDVDPDSRIL VCGDGTGVG ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNLARC LRWGGGYEGQ 0480
0481 NLAKILKDL MSKVVMHWRV SVEVIPQQTE EKSDVPVFOI INNYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540
0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDL NLSLEGIAVL 0600
0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDL DKRLEVVGLE 0660
0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPL 0720
0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHH H 0751

```

(SEQ ID NO: 2)

Последовательность нуклеотидов, кодирующая hDGKζ-(M1-A928)-транскрипт вариант-2 Cт-
TVMV-His:

```

1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCAGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAAGCGG GCTTCCCAGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAGGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCTCCGCCC ACCCTGGGG CCCCCTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGAAGTGGAG GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGAATTCGTC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTG TCGAAGAAAG TGGCGAGCCT
401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCGCGCA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCCGCA CTGTGGGAAG GGATTCAGC AGAAGTTTAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACACAG
651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCTT
851 TCATCATCAG GCCACCCCC TCCCGCTCA TGAAGCCCTT GCTGGTGTTC
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTCATCCTCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051 GCGTGCAGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCTGGAGCCA
1101 GCTACGCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTGTC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151 GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCAGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCAGGGCA GGGCCTGAGG
1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCTGGATGT CTTCAACAAC
1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGATC
1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGAATCCCAA
1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTGTC TTTCTGAAC ATCCCCAGGT
1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751 AGTGTGCGGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAAGTG
1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
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 GGAGCCGAGT
2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAAGTGTCCC CCAAGTGGTG
2151 CTTCTGGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251 CTGGACCTGT AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301 CACTTCCCTT CTCCCACCT CACCCTGCTC ACCACGCCCC CGGTCACTGC
2351 AAGGGGATGC TGCACCCCTT 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
2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCGCGCTAC CTGAGAAACC GGCAGCACTA
2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA

```

(SEQ ID NO: 3)

Аминокислотная последовательность hDGKζ-(M1-A928)-транскрипт вариант-2 Cт-TVMV-His:

```

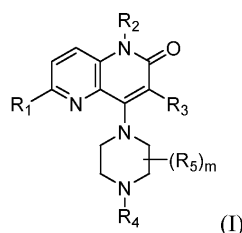
0001 MEPRDGSFEA RSSDSESASA SSSGSEERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQKQFTFHS KEIVAIKSCW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKAELEM YRKVHNLRL ACAGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE FVSKILSHVE EGNVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNFEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFN YFSLGFDHVA TLEFHESREA NPEKFNRSFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCQVFLN IPRYCACTMP 0540
0541 WGHGPEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCCLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATASRFYRI DRAQEHNLVY TEIAQDEIYI LDFELLGASA RPDLPPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTLAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945

```

(SEQ ID NO: 4)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_1 представляет собой H, Cl, Br, -CN или -OCH₃;

R_2 представляет собой -CH₃;

R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, циклопропил или -NO₂;

R_4 представляет собой -CH₂R_{4a}, -CD₂R_{4a}, -CH₂CH₂R_{4a}, -CH₂CHR_{4a}R_{4d} или -CHR_{4a}R_{4b};

R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидротииопиранил, хинолинил или нафтиридинил, где каждый замещен от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазолила, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила и метилпиперидинила;

R_{4b} представляет собой:

(i) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂CH₂OH, -CF₂CH₂OCH₃, -CH₂SCH₃, циклопропил, -CH₂(циклогексил) или -CH₂(циклопропилоксадиазолил); или

(ii) фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидротииопиранил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазолила, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила и метилпиперидинила; или

R_{4a} и R_{4b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, замещенный фторфенилом;

каждый R_5 независимо представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂OCHF₂, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂NHS(O)₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -CH₂(гидроксиазетидинил), -CH₂(морфолинил), -CH₂(метилпиперазинил), -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)O(циклопропил), циклопропил, фенил, метилоксадиазолил или метилпиридинил; и

m имеет значения 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_4 представляет собой -CH₂R_{4a}, -CD₂R_{4a} или -CH₂CH₂R_{4a}; и

R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, тетрагидропиранил, бензоксазинил, бензо[d][1,3]диоксолил, бензоксазинонил, индазолил, индолил или хинолинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, цианоциклопропила и фенила.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой

$-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$, $-\text{CDR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CH}_2\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4d}$;

R_{4a} представляет собой фенил, пиридинил, дигидробензофуранил, бензодиоксолил, изоксазолил, нафтиридинил, хинолинил или тиазолил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃ и циклопропила;

R_{4b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂F, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCHF₂, -CF₂CH₂OH, -CF₂CH₂OCH₃, -CH₂SCH₃, циклопропил, -CH₂(циклогексил) или -CH₂(циклопропилоксадиазолил); и

R_{4d} представляет собой -OCH₃.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ или $-\text{CHR}_{4b}\text{CH}_2\text{R}_{4a}$;

R_{4a} и R_{4b} независимо представляют собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидропиранил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазиола, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила и метилпиперидинила.

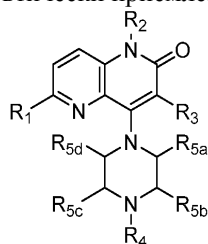
5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_4 представляет собой $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$;

R_{4a} представляет собой фенил или пиридинил, каждый замещенный от 0 до 2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -CH₃ и -OCF₃; и

R_{4b} представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, триазолил, тиофенил, тетрагидропиранил, дигидробензо[b][1,4]диоксинил, дигидробензо[b][1,4]диоксепинил, дигидробензофуранил, бензо[d]изоксазолил, бензоксазинил, бензоксазинонил, индазолил, индолил, бензо[d][1,3]диоксолил, пиазоло[1,5-a]пиридинил, диоксидотетрагидропиранил, хинолинил или нафтиридинил, каждый замещенный от 0 до 3 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -P(O)(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -OCH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(циклопропил), -OCH₂CH₂(морфолинил), циклопропила, цианоциклопропила, метилазетидинила, ацетилазетидинила, (трет-бутоксикарбонил)азетидинила, триазиола, тетрагидропиранила, морфолинила, фенила, фторфенила, цианофенила, тиофенила и метилпиперидинила.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:



где (i) R_{5a} представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CH₂OH, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)NH₂, циклопропил, -C(O)NH(циклопропил) или фенил, и R_{5b} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(ii) R_{5a} представляет собой циклопропил, R_{5b} представляет собой H, R_{5c} представляет собой циклопропил, и R_{5d} представляет собой H;

(iii) R_{5b} представляет собой -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CF(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)C(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(CH₃)(OH)CH(CH₃)₂, -C(O)NH(циклопропил), -C(O)O(циклопропил) или метилоксадиазолил, и R_{5a} , R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(iv) R_{5b} представляет собой -CH₃ или метилпиридинил, R_{5c} представляет собой -CH₃, и R_{5a} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(v) R_{5a} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH или -CH₂OCH₃, R_{5c} представляет со-

бой $-\text{CH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

(vi) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5b} представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCF}_2$, и R_{5c} и R_{5d} , каждый, представляют собой H;

(vii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ (морфолинил), $-\text{CH}_2$ (гидроксиазетидинил) или $-\text{CH}_2$ (метилпиперазинил), и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H; или

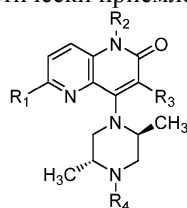
(viii) R_{5a} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R_{5c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, и R_{5b} и R_{5d} , каждый, представляют собой H.

7. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой Cl, $-\text{CN}$ или $-\text{OCH}_3$;

R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$; и

R_3 представляет собой H, F, Cl или $-\text{CN}$.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру:

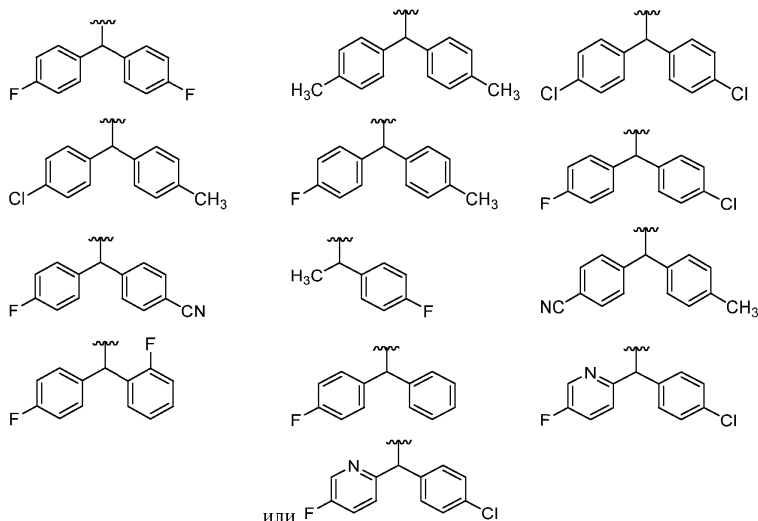


где R_1 представляет собой $-\text{CN}$;

R_2 представляет собой $-\text{CH}_3$;

R_3 представляет собой H, F или $-\text{CN}$;

R_4 представляет собой:



9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой:

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1-2);

8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (3);

8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (4);

4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (5);

8-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (6);

4-((2R,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (7);

8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (8);

4-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил)-6-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (9);

(S)-8-(4-(бис(4-фторфенил)метил)-3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (10);

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (625);
- 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-(4-гидроксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (626);
- 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (627-628);
- 8-((2S,5R)-4-(3-бром-4-(трифторметокси)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (629);
- трет-бутил 8-{[(2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]метил}-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат (630);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-ацетил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-8-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (631);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (632);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[2-(4-метилфенил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (633);
- 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-8-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (634);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-5-ил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (635);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (636-637);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(хинолин-5-ил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (638-639);
- 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (640-641);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (642-643);
- 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (644-645);
- 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-циклопропил-1,3-тиазол-2-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (646-647);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (648-649);
- 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(хиноксалин-6-ил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (650-651);
- 8-[(2S,5R)-4-{1-[4-(дифторметокси)фенил]этил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (652-653);
- 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (654-655);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (656-657);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(4-метоксифенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (658-659);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(3-метоксифенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (660-661);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[4-(морфолин-4-ил)фенил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (662-663);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[2-(морфолин-4-ил)фенил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (664-665);
- 8-[(2S,5R)-4-{[4-(дифторметил)фенил](4-фторфенил)метил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (666-667);
- 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-4-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (668-669);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-хлорфенил)(фенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (670-671);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(морфолин-4-ил)фенил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (672-673);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(пиразин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (674-675);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(пиримидин-2-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (676-677);
- 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-

[illegible]

ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (739-740);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (741-742);
 8-[(2S,5R)-4-{3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (743-744);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (745-746);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (747-748);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(морфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (749-750);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)[3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (751-752);
 8-[(2S,5R)-4-[(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (753-754);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-фторфенил)(1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (755);
 трет-бутил 3-(5-{[(2R,5S)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил](4-фторфенил)метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (756-757);
 8-[(2S,5R)-4-[(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)[4-(трифторметокси)фенил]метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (758-759);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-бромфенил)(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (760-761);
 8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (762-763);
 8-((2S,5R)-4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (764-765);
 8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (766-767);
 8-((2S,5R)-4-((3-циклопропил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (768-769);
 8-((2S,5R)-4-((1-(трет-бутил)-1Н-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (770-771);
 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (772-773);
 8-((2S,5R)-4-((5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (774-775);
 8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилоксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (776-777);
 8-[(2S,5R)-4-[(4-трет-бутил-1,3-оксазол-2-ил)(4-фторфенил)метил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (778-779);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-дифторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (780-781);
 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (782-783);
 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-[1-(4-метилфенил)этил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (784-785);
 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этил}бензойная кислота (786-787);
 8-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (788);
 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-бромфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (789-790);
 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-хлорфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (791-792);
 метил 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (793-794);
 метил 3-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]этил}бензоат (795-796);
 8-[(2S,5R)-4-[1-(2-фторфенил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (797-798);
 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-метоксипиридин-2-ил)этил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-

[illegible]

[illegible]

нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (963 и 965);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[1-(6-метилпиридин-2-ил)этил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (964);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{1-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (966 и 968);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[1-(6-метилпиридин-2-ил)этил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (967);

8-[(3R)-4-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (969-970);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (971-972);

4-{1-[2(R)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил]этил} бензойная кислота (973-974);

8-[(3R)-4-[1-(4-бромфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (974-975);

8-[(3R)-4-[1-(2,5-диметилфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (976-977);

8-[(3R)-4-[1-(4-хлорфенил)этил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (978-979);

метил 4-{1-[2(R)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил]этил} бензоат (980-981);

метил 3-{1-[2(R)-4-(3,6-дициано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил]этил} бензоат (982-983);

8-[(3R)-4-[(2-хлор-6-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (984);

8-[(3R)-4-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (985);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (986);

8-[(3R)-4-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (987);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (988);

8-[(3R)-4-[(6-циано-пиридин-2-ил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (989);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(пиридин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (990);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (991);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(хинолин-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (992);

8-[(3R)-4-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (993);

8-[(3R)-4-[(1,1'-бифенил)-4-ил]метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (994);

8-[(3R)-4-[(4-фтор-3-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (995);

8-[(3R)-4-[(3,4-дихлорфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (996);

8-[(3R)-4-[(2-хлорфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (997);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-[(пиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (998);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{[2-(трифторметокси)фенил]метил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (999);

8-[(3R)-4-[(3,5-диметилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1000);

8-[(3R)-4-[(5-фтор-2-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1001);

8-[(3R)-4-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]-3-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1002);

5-метил-8-[(3R)-3-метил-4-{[3-(трифторметил)фенил]метил} пиперазин-1-ил]-6-оксо-5,6-дигидро-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1153-1154);
 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1155);
 8-[(2S,5S)-4-[бис(4-метилфенил)метил]-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1156);
 8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1157-1158);
 8-((2S,5S)-4-(1-(4-фторфенил)этил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1159-1160);
 8-[(2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метил-4-[(3,4,5-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1161);
 8-[(2S,5S)-5-(метоксиметил)-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1162-1163);
 8-((2S,5S)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(этоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1164);
 N-(((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)ацетамид (1165);
 метил (((2R,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)карбамат (1166);
 8-((2S,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-метил-5-(морфолинометил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1167);
 8-[(2S,5R)-4-[бис(4-фторфенил)метил]-5-[(3-гидроксизетидин-1-ил)метил]-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1168);
 8-[(2S,5R)-4-[бис(4-фторфенил)метил]-5-[(диметиламино)метил]-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1169);
 8-((2S,5S)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1170-1171);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1172);
 8-[(2R,5R)-4-[бис(4-метилфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1173);
 8-[(2R,5R)-4-[(4-хлорфенил)(4-фторфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1174-1175);
 8-[(2R,5R)-4-[(4-цианофенил)(4-фторфенил)метил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1176-1177);
 8-[(2R,5R)-4-[1-(4-фторфенил)этил]-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1178-1179);
 8-[(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1180-1181);
 8-[(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1182);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1183);
 8-(4-(2-хлор-4-фторбензил)-3-((дифторметокси)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1184-1185);
 8-{4-[бис(4-фторфенил)метил]-3-[(дифторметокси)метил]пиперазин-1-ил}-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1186-1187);
 8-((2S,5R)-4-(2-(дифторметокси)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1188-1189);
 8-[(2S,5R)-4-{циклопропил[4-(трифторметокси)фенил]метил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1190);
 4-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}пиперазин-1-ил]-1,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-3-карбонитрил (1191-1192);
 8-[(2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-фенилбутил)пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1193-1194);
 8-[(2S,5R)-4-{2-циклогексил-1-[4-(трифторметокси)фенил]этил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1195-1196);
 8-[(2S,5R)-4-{2,4-бис(трифторметил)фенил]метил}-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1197);
 8-[(2S,5R)-5-этил-2-метил-4-{1-[4-(трифторметокси)фенил]пропил}пиперазин-1-ил]-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1198-1199);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-

[illegible]

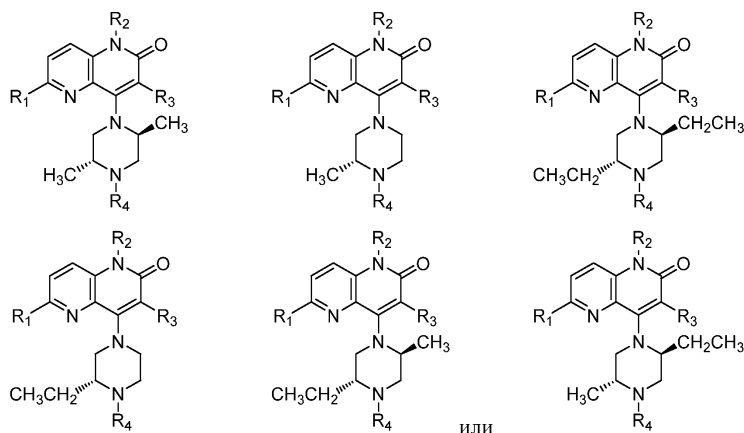
5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1260-1261);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-циано-4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1262);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1263-1264);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1265-1266);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1267-1268);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1269-1270);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1271-1272);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1273-1274);
 8-((2S,5R)-4-(4-этокси-2,6-дифторбензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1275-1276);
 8-((2S,5R)-4-(2-метокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1277-1278);
 8-((2S,5R)-4-(2-гидрокси-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1279-1280);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-циклопропилизоксазол-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1281-1282);
 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(трет-бутил)изоксазол-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1283-1284);
 8-((2S,5R)-4-((4-хлорфенил)(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1285-1286);
 8-((2S,5R)-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1287-1288);
 8-((2S,5R)-4-(4-(диметилфосфорил)бензил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1289);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(диметилфосфорил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1290-1291);
 8-((2S,5R)-4-((4-(диметилфосфорил)фенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1292-1293);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(диметилфосфорил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1294-1295);
 8-((2S,5R)-4-((3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1296-1297);
 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(3-(1-метилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1298-1299);
 8-((2S,5R)-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1300-1301);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1302-1303);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-метокси-3-(2-морфолиноэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1304-1305);
 8-((2S,5R)-4-(1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1306-1307);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-гидрокси-2-метилпропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1308-1309);
 8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1310-1311);
 8-((2S,5R)-4-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1312-1313);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-2-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1314-1315);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фтор-3-(метоксиметил)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1316-1317);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)-2-(метилтио)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1318-1319);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-метоксиэтокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-

оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1320-1321);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циано-3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1322-1323);
 8-((2S,5R)-4-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1324-1325);
 8-((2S,5R)-4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-(4-фторфенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1326-1327);
 8-((2S,5R)-5-этил-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-фтор-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1328-1329);
 8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1330);
 8-((2S,5R)-4-(4-хлор-2-фторбензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1331);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1332);
 8-((2S,5R)-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1333-1334);
 8-((2S,5R)-4-(бис(4-(гидроксиметил)фенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1335);
 8-((2S,5R)-4-((4-цианофенил)(4-фторфенил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1336-1337);
 8-((2S,5R)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1338-1339);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1340-1341);
 8-((2S,5R)-4-(4-(дифторметокси)бензил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1342);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1343-1344);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-цианофенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1345-1346);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1347);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-изопропоксифенил)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1348-1349);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-метоксифенил)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1350-1351);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1352-1353);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(3,4,5-трифторбензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1354);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропилфенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1355-1356);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1357-1358);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-циклопропил-2-фторфенил)пропил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1359-1360);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-((4-фторфенил)(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1361-1362);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1363);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1364-1365);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(1-(4-метоксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1366-1367);
 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1368-1369);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1370);
 8-((2S,5R)-2,5-диэтил-4-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1371-1372);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диэтилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-

дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1373-1374);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2,7-дикарбонитрил (1375-1376);
 8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)пропил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1377-1378);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-2-этил-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1379);
 8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)пропил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1380-1381);
 8-((2S,5R)-2-этил-5-метил-4-(1-(3,4,5-трифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1382-1383);
 8-((2S,5R)-2-этил-4-(1-(3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1384-1385);
 8-((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1386-1387);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1388-1389);
 8-((2S,5S)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1390);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(изоксазол-3-ил)метил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1391-1392);
 8-((2S,5S)-4-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1393-1394);
 8-((2S,5S)-4-((4-циклопропилтиазол-2-ил)(4-фторфенил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1395-1396);
 8-((2S,5S)-5-(этоксиметил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1397-1398);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(изоксазол-3-ил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1399-1400);
 8-((2S,5S)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-5-(метоксиметил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1401-1402);
 8-((2S,5S)-5-(этоксиметил)-4-((4-фторфенил)(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1403-1404);
 8-((2S,5S)-5-((2-метоксиэтокси)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1405-1406);
 8-((2S,5S)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-2-этил-5-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1407);
 8-((2S,5S)-2-этил-5-(метоксиметил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1408-1409);
 N-(((2S,5S)-1-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(6-циано-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-5-метилпиперазин-2-ил)метил)метансульфонамид (1410);
 8-((2S,5R)-5-(цианометил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1411-1412);
 8-((2S,5R)-5-((диметиламино)метил)-2-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1413-1414);
 5-метил-8-((2S,5R)-2-метил-5-(морфолинометил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1415-1416);
 5-метил-8-((2S,5R)-2-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1417-1418);
 8-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метил-4-(1-(4-(трифторметокси)фенил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1419-1420);
 8-((2R,5R)-4-(бис(4-фторфенил)метил)-2-(метоксиметил)-5-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1421);
 8-((2S,5R)-4-((4-цианотиофен-2-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1422);
 8-((2S,5R)-4-((1-циклопропил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1423);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1424);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((3-фенилизоксазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1425);

- 8-((2S,5R)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1426);
 8-((2S,5R)-4-((3-(2-цианофенил)изоксазол-5-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1427);
 8-((2S,5R)-4-(изоксазол-4-илметил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1428);
 8-((2S,5R)-4-((2-(3-фторфенил)-5-метилоксазол-4-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1429-1430);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-метилизоксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1431);
 8-((2S,5R)-4-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1432);
 8-((2S,5R)-4-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1433);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((2-(тиофен-2-ил)оксазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1434);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1435);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1436);
 8-((2S,5R)-2,5-диметил-4-(1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1437-1438);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1439-1440);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1441-1442);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(трет-бутоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1443-1444);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-циклопропилэтоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1445-1446);
 8-((2S,5R)-5-этил-4-(1-(4-изопропоксифенил)пропил)-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1447-1448);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-изопропоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1449-1450);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(циклопропилметокси)фенил)пропил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1451);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-гидрокси-2-метилпропоксифенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1452);
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-циклопропилэтоксифенил)пропил)-5-этил-2-метилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1453); или
 8-((2S,5R)-4-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-2-карбонитрил (1454).

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой:



11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для

лечения рака или вирусных инфекций.

13. Применение по п.12, где указанный рак выбран из рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака груди, рака простаты, рака легких, рака яичников, рака шейки матки, рака почек, рака головы и шеи, лимфомы, лейкоза и меланомы.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности по меньшей мере одной диацилглицеринкиназы, выбранной из диацилглицеринкиназы альфа ($DGK\alpha$) и диацилглицеринкиназы дзета ($DGK\zeta$).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
