

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293124** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.07

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

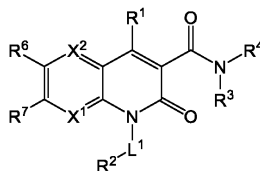
(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТИПА 2 (CB2) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/020,489; 63/054,096
(32) 2020.05.05; 2020.07.20
(33) US
(86) PCT/US2021/030838
(87) WO 2021/226206 2021.11.11
(88) 2021.12.16

(71) Заявитель:
ТЕОН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)
(72) Изобретатель:
Эльзейн Эльфатих, Лю Цзивэнь (US)
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы (I), композиции и способы модулирования каннабиноидного рецептора 2 (CB2) с помощью соединений и композиций, раскрытых в настоящем документе. Также описаны способы лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы действием каннабиноидного рецептора 2 (CB2) или при которых может быть полезно модулирование каннабиноидного рецептора 2 (CB2).



202293124

A1

A1

202293124

МОДУЛЯТОРЫ КАННАБИНОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТИПА 2 (CB₂) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно параграфу 119(e) главы 35 Свода законов США на основании предварительной заявки США № 63/020489, поданной 5 мая 2020 г., и предварительной заявки США № 63/054096, поданной 20 июля 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, а также способы применения таких соединений для лечения состояний, заболеваний или нарушений, при которых может быть полезно снижение или ингибирование активности каннабиноидных рецепторов CB₂.

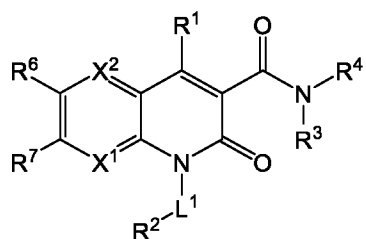
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Каннабиноидные рецепторы CB₂ (CB₂R) модулируют иммунные ответы при воспалительных процессах в микроокружении опухоли. Эндогенные и экзогенные каннабиноиды проявляют иммуносупрессивные свойства различными способами, включая индукцию апоптоза Т-клеток, NK-клеток и В-клеток; ингибирование пролиферации Т-, NK- и В-клеток; ингибирование продуцирования иммуностимулирующих цитокинов и хемокинов и индукцию продуцирования иммуносупрессивных цитокинов и регуляторных Т-клеток. Следовательно, антагонизм CB₂R должен восстанавливать функцию Т-, NK- и В-клеток и ослаблять врожденную и адаптивную иммуносупрессию, вызванную эндоканнабиноидами. Разработка антагонистов рецепторов CB₂ представляет собой новый подход к лечению рака путем усиления противоопухолевого иммунного ответа.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0004] Соединения, описанные в настоящем документе, включая их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляют собой модуляторы рецептора CB₂ (CB₂R). В некоторых вариантах реализации модуляторы CB₂R представляют собой антагонисты CB₂R. В некоторых вариантах реализации модуляторы CB₂R представляют собой обратные агонисты CB₂R.

[0005] В одном аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где:

R¹ представляет собой -OH, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, или C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

L¹ отсутствует или представляет собой C₁-C₄алкилен или C₃-C₅циклоалкилен;

R² представляет собой кольцо A, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a;

кольцо A представляет собой C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S, фенил, C₃-C₁₀циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹²)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C₃-C₆гетероциклоалкила;

R³ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

R⁴ представляет собой -L²-R⁵;

L² отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹-;

R⁵ представляет собой кольцо B, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b;

кольцо B представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₂-C₁₀гетероциклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или $-CH_3$;

или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила;

R^6 представляет собой кольцо C , которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо C представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

или R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом C ;

R^7 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил,

C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

X¹ представляет собой N; и X² представляет собой CR⁸ или N;

или X¹ представляет собой CR⁸ или N; и X² представляет собой N;

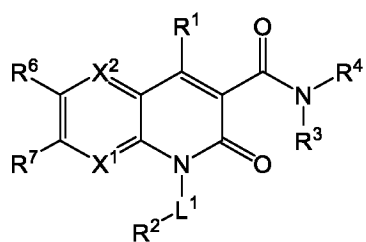
R⁸ представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -N(R¹³)₂, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₄гетероалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

каждый R¹² независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

каждый R¹³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

при условии, что когда R⁶ представляет собой H, R⁴ не представляет собой циклогексил, 4-метилциклогексил или циклогептил.

[0006] В другом аспекте в настоящем документе описано соединение, имеющее структуру Формулы (X), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (X),

где:

R¹ представляет собой водород, -OH, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1 атом N и 0 или 1 атом O или S, или C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

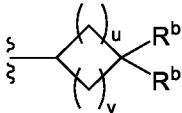
L¹ отсутствует или представляет собой C₁-C₄алкилен или C₃-C₅циклоалкилен;

R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S, фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^4 представляет собой ; u равен 1 или 2; v равен 1 или 2;

или R^4 представляет собой -L²-R⁵;

L² отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹;

R¹⁰ представляет собой -CH³;

R¹¹ представляет собой H или -CH₃;

или R¹⁰ и R¹¹ объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-дила;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой мостиковый (с мостиковой связью) C_5 - C_{12} циклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

или R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом С;

R^7 представляет собой Н, галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил;

X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 или N;

или X^1 представляет собой CR^8 или N; и X^2 представляет собой N;

R^8 представляет собой Н, галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила, при условии, что когда R^1 представляет собой H, R^4 не представляет собой циклогексил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 метильными группами.

[0007] В другом аспекте в настоящем документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0008] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем перорального введения, внутривенного введения или подкожного введения.

[0009] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, дисперсии, раствора или эмульсии.

[0010] В другом аспекте в настоящем документе описан способ модулирования активности каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R) у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

[0011] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, опосредованного действием каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R), включающий введение указанному млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

[0012] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему селективного модулятора каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R). В некоторых вариантах реализации селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R) представляет собой селективный антагонист каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R). В некоторых вариантах реализации селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R) представляет собой селективный обратный агонист каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R). В некоторых вариантах реализации изобретения селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB_2R) представляет собой соединение Формулы (I) или Формулы (X) или любой

Формулы, описанной в настоящем документе, или любую его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.

[0013] В другом аспекте в настоящем документе описан способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I) или Формулы (X) или любой Формулы, описанной в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак молочной железы, рак эндометрия, рак сердца, рак почки, рак легкого, рак печени, рак матки, рак крови и лимфатической системы, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной железы или рак кожи. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки или рак легкого. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[0014] В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение млекопитающему по меньшей мере одной дополнительной терапии.

[0015] В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека.

[0016] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции.

[0017] В любом из вышеупомянутых аспектов предложены дополнительные варианты реализации настоящего изобретения, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты реализации, в которых указанное соединение вводят млекопитающему один раз в сутки или указанное соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток. В некоторых вариантах реализации соединение вводят по схеме непрерывного введения доз. В некоторых вариантах реализации соединение вводят по схеме непрерывного ежедневного введения доз.

[0018] Предложены изделия, которые включают упаковочный материал, состав внутри упаковочного материала (например, состав, подходящий для местного применения) и этикетку, указывающую, что соединение или композицию, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват применяют для модулирования активности СВ2 или для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов заболевания или

нарушения, которые связаны с активностью CB₂ или при которых может быть полезно модулирование CB₂.

[0019] Другие задачи, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в настоящем документе, станут понятными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры хотя и указывают конкретные варианты реализации, приведены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения будут понятны специалистам в данной области техники из этого подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0020] Каннабиноиды представляют собой группу соединений, содержащихся в растении марихуаны. Марихуана используется как в рекреационных, так и в лечебных целях уже несколько столетий. Было показано, что каннабиноиды эффективны при лечении тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, анорексии и кахексии, наблюдаемых у пациентов с ВИЧ/СПИДом, а также нейропатической боли и спастичности при рассеянном склерозе. В последнее время значительное внимание уделяется противовоспалительным свойствам каннабиноидов. Исследования каннабиноидов марихуаны привели к открытию каннабиноидных рецепторов CB₁ и CB₂ (CB₁R и CB₂R) и их эндогенных лигандов 2-арахидоноилглицерина (2-AG) и анандамида (AEA), которые составляют так называемую эндоканнабиноидную систему. Как CB₁R, так и CB₂R представляют собой гетеротримерные рецепторы, связанные с G_{i/o}-белком. CB₁R в основном экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС), в то время как CB₂R в основном экспрессируется в иммунных клетках (В-клетки > естественные киллеры > моноциты > нейтрофилы > CD8-лейкоциты > CD4-лейкоциты).

[0021] Механизм иммуносупрессии эндогенными и экзогенными каннабиноидами был изучен в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Рецепторы CB₂ модулируют иммунные ответы во время воспалительных процессов, и их иммуносупрессивные эффекты были изучены на моделях многих заболеваний, таких как сингенные опухоли мышей, рассеянный склероз, диабет, септический шок, ревматоидный артрит и аллергическая астма. Исследования на этих моделях заболеваний наряду со многими экспериментами *in vitro* показывают, что эндогенные и экзогенные каннабиноиды проявляют свои иммуносупрессивные свойства четырьмя основными способами: (1) индукция апоптоза Т-, NK- и В-клеток, (2) ингибирование пролиферации Т-, NK- и В-клеток, (3) ингибирование продукции иммуностимулирующих цитокинов и хемокинов (например, GM-CSF, IL2, IL8,

IL12, IFN γ , ФНО α) и (4) индукция продукции иммуносупрессивных цитокинов (например, IL10, TGF β 1) и регуляторных Т-клеток. Кроме того, у потребителей каннабиса снижено количество NK, снижена пролиферативная реакция лимфоцитов на воспалительный стимул и низкий уровень IL2. Напротив, у потребителей каннабиса также повышен уровень иммуносупрессивных цитокинов IL10 и TGF β 1. Кроме того, ретроспективный анализ клинических данных показал, что употребление каннабиса во время иммунотерапии рака значительно снижает ответ ниволумаба против PD-1 у пациентов с прогрессирующей меланомой, немелкоклеточным раком легкого и светлоклеточным раком почки. В микроокружении опухоли экспрессия CB₂R повышена, поскольку как раковые, так и иммунные клетки продуцируют эндоканнабиноиды AEA и 2-AG. Следовательно, антагонизм CB₂R должен восстанавливать функцию Т-, NK- и В-клеток и ослаблять врожденную и адаптивную иммуносупрессию, вызванную эндоканнабиноидами. Разработка антагонистов рецепторов CB₂ представляет собой новый подход к лечению рака путем усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Рак

[0022] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе раскрыты способы лечения рака с помощью модулятора CB₂, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0023] Используемый в настоящем документе термин «рак» относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к неконтролируемой пролиферации и, в некоторых случаях, к метастазированию (распространению). Типы рака включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почек, легких, печени, матки, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологических опухолей (например, лейкозы или лимфомы) на любой стадии заболевания, с метастазами или без них.

[0024] В некоторых вариантах реализации млекопитающее, получающее лечение соединением, описанным в настоящем документе, имеет заболевание или нарушение, которое представляет собой рак или опухоль, или связано с ними. Таким образом, в некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека, который является онкологическим пациентом. Такие заболевания и нарушения и раковые заболевания включают карциномы, саркомы, доброкачественные опухоли, первичные опухоли, метастазы опухоли, солидные опухоли, несолитные опухоли, опухоли крови, лейкозы и лимфомы, а также первичные и метастатические опухоли.

[0025] В некоторых вариантах реализации модуляторы рецептора СВ2, описанные в настоящем документе, применяют для лечения солидных опухолей. Солидная опухоль представляет собой аномальную массу ткани, которая обычно не содержит кист или жидких участков. Солидные опухоли могут быть доброкачественными (не рак) или злокачественными (рак). Различные типы солидных опухолей названы в соответствии с типом клеток, которые их образуют. Примерами солидных опухолей являются карциномы, саркомы и лимфомы.

[0026] Карциномы включают, но не ограничиваются ими, карциному пищевода, гепатоцеллюлярную карциному, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, карциному мочевого пузыря, бронхогенную карциному, карциному толстой кишки, колоректальную карциному, карциному желудка, карциному легкого, в том числе мелкоклеточную карциному и немелкоклеточную карциному легкого, аденокарциномы, карциному щитовидной железы, карциному поджелудочной железы, карциному молочной железы, карциному яичника, карциному предстательной железы, аденокарциному, почечно-клеточную карциному, опухоль Вильмса, карциному шейки матки, карциному матки, карциному яичка, остеогенную карциному, карциному эпителия и карциному носоглотки.

[0027] Саркомы включают, но не ограничиваются ими, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, хордому, остеогенную саркому, остеосаркому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, саркому Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому и другие саркомы мягких тканей.

[0028] Лейкозы включают, но не ограничиваются ими, а) хронические миелопролиферативные синдромы (опухолевые нарушения мультипотенциальных гемопоэтических стволовых клеток); б) острые миелогенные лейкозы; с) хронические лимфоцитарные лейкозы (ХЛЛ), включая В-клеточный ХЛЛ, Т-клеточный ХЛЛ пролимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; и d) острые лимфобластные лейкозы (характеризующиеся накоплением лимфобластов). Лимфомы включают, но не ограничиваются ими, В-клеточные лимфомы (например, лимфому Беркитта); лимфому Ходжкина; и тому подобные.

[0029] Доброкачественные опухоли включают, например, гемангиомы, гепатоцеллюлярную аденому, кавернозную гемангиому, очаговую узловую гиперплазию, невриномы слухового нерва, нейрофиброму, аденому желчных протоков, цистаному желчных протоков, фиброму, липомы, лейомиомы, мезотелиомы, тератомы, миксомы, узловую регенеративную гиперплазию, трахомы и пиогенные гранулемы.

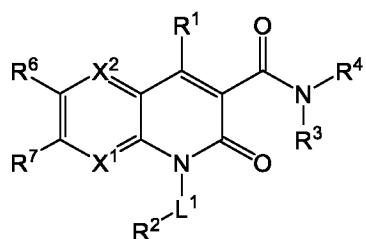
[0030] Первичные и метастатические опухоли включают, например, рак легкого; рак молочной железы; колоректальный рак; рак анального канала; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак яичника; карциному печени и желчных протоков; карциному пищевода; карциному мочевого пузыря; карциному матки; глиому, глиобластому, медуллобластому и другие опухоли головного мозга; раковые заболевания почки; рак головы и шеи; рак желудка; множественную миелому; рак яичка; опухоль зародышевых клеток; нейроэндокринную опухоль; рак шейки матки; карциноиды желудочно-кишечного тракта, молочной железы и других органов.

[0031] В одном аспекте модулятор CB_2R , описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер уменьшает, улучшает или ингибирует иммуносупрессию и пролиферацию клеток, связанные с раком.

Соединения

[0032] Соединения, описанные в настоящем документе, включая их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и сольваты, представляют собой модуляторы рецептора CB_2 (CB_2R). В некоторых вариантах реализации модуляторы CB_2R представляют собой антагонисты CB_2R . В некоторых вариантах реализации модуляторы CB_2R представляют собой обратные агонисты CB_2R .

[0033] В одном аспекте в настоящем документе описано соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где:

R^1 представляет собой -OH, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, или C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1 - C_4 алкилен или C_3 - C_5 циклоалкилен;

R^2 представляет собой кольцо A, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S, фенил, C₃-C₁₀циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -ОН, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹²)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C₃-C₆гетероциклоалкила;

R³ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

R⁴ представляет собой -L²-R⁵;

L² отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹;

R⁵ представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b;

кольцо В представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₂-C₁₀гетероциклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -ОН, -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C₃-C₆гетероциклоалкила;

или два R^b, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H или -CH₃;

или R¹⁰ и R¹¹ объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₆циклоалкила;

R⁶ представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₂-C₁₀гетероциклоалкил;

или R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом C ;

R^7 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

X^1 представляет собой N ; и X^2 представляет собой CR^8 или N ;

или X^1 представляет собой CR^8 или N ; и X^2 представляет собой N ;

R^8 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_4 гетероалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила.

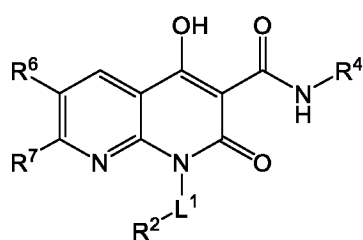
[0034] В некоторых вариантах реализации Формулы (I), когда R^6 представляет собой H, R^4 не представляет собой циклогексил, 4-метилциклогексил или циклогептил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H, и R^4 представляет собой *цис*-4-метилциклогексил.

[0035] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H или $-CH_3$; L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ или циклопропил-1,1-диил; R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или $-CH_3$; или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-диила; X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 ; или X^1 представляет собой CR^8 ; и X^2 представляет собой N.

[0036] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, циклопропил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или пиперидинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, циклопропил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или пиперидинил.

[0037] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OH$ или $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-O-C_1-C_3$ алкил.

[0038] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (II);

где L^1 , R^2 , R^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (I).

[0039] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ; кольцо В представляет собой моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил или бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил, мостиковый бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил или спиробициклический C_5 - C_{12} циклоалкил; или кольцо

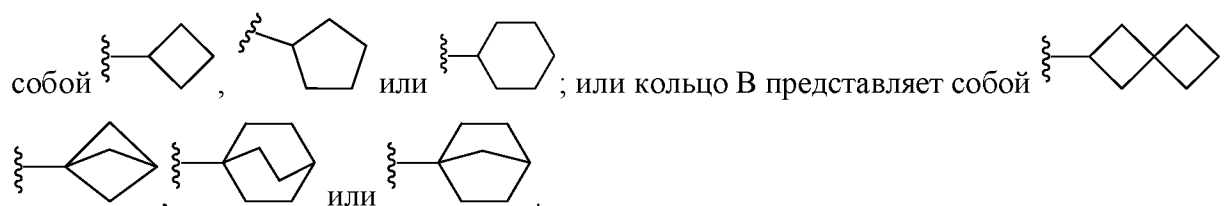
В представляет собой моноциклический C₂-C₆гетероциклоалкил или бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, мостиковый бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил или спиробициклический C₅-C₈гетероциклоалкил; или кольцо В представляет собой фенил; или кольцо В представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из фуридила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила.

[0040] В некоторых вариантах реализации L² отсутствует; R⁵ представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b; кольцо В представляет собой моноциклический C₃-C₈циклоалкил или бициклический C₅-C₁₂циклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C₅-C₁₂циклоалкил, мостиковый бициклический C₅-C₁₂циклоалкил или спиробициклический C₅-C₁₂циклоалкил; или кольцо В представляет собой моноциклический C₃-C₆гетероциклоалкил или бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, мостиковый бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил или спиробициклический C₅-C₈гетероциклоалкил.

[0041] В некоторых вариантах реализации L² отсутствует; R⁵ представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b; кольцо В представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил; или кольцо В представляет собой бициклический C₅-C₁₂циклоалкил, который представляет собой спиро[2.2]пентанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[4.3]октанил, спиро[3.4]октанил, спиро[3.5]нонанил, спиро[4.4]нонанил, спиро[4.5]деканил, спиро[5.4]деканил, спиро[5.5]ундеканил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, адамантил или декалинил.

[0042] В некоторых вариантах реализации L² отсутствует; R⁵ представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b; кольцо В представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил; или кольцо В представляет собой спиро[3.3]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил или бицикло[2.2.2]октанил.

[0043] В некоторых вариантах реализации L² отсутствует; R⁵ представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b; кольцо В представляет

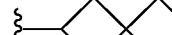


R^4 представляет собой

или

[0046] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой





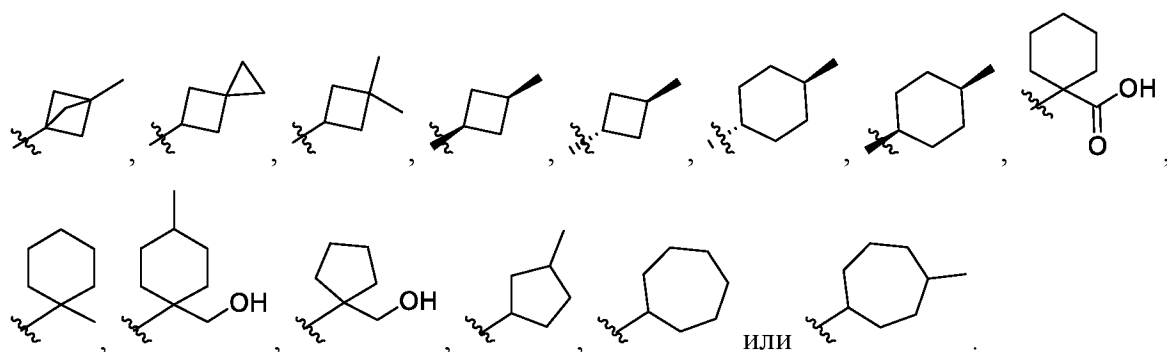
или



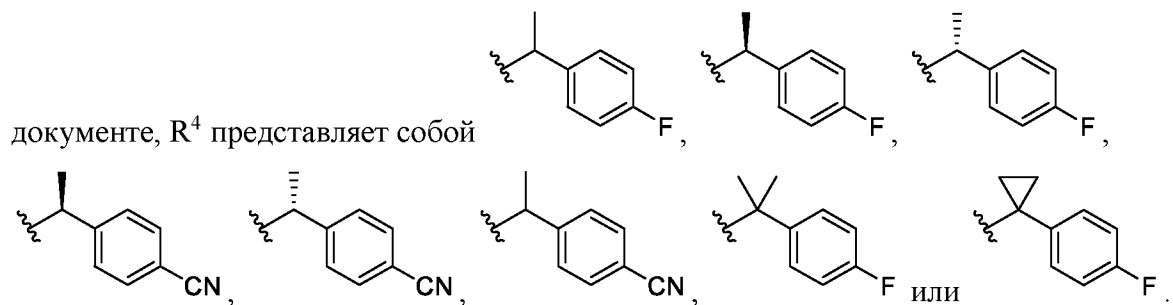

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой

[0047] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем

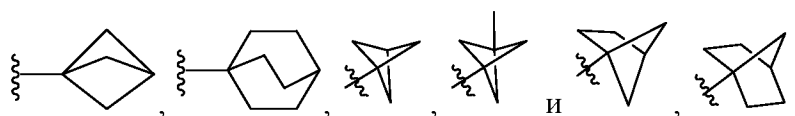
[illegible]



[0048] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем



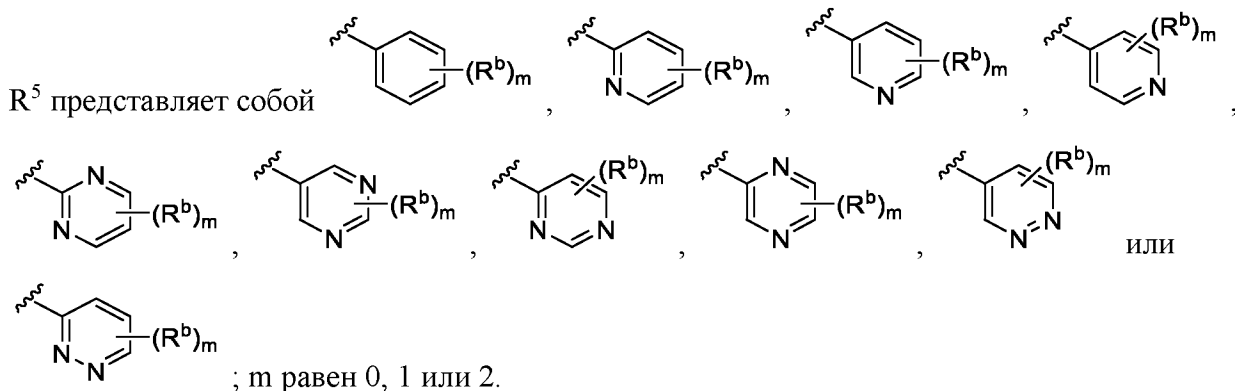
[0049] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R^4 представляет собой мостиковый C_5 - C_{12} циклоалкил, выбранный из



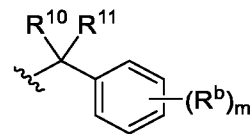
[0050] В некоторых вариантах реализации L^2 отсутствует или представляет собой - $CR^{10}R^{11}$ -, R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или $-CH_3$; или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-дила; R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ; кольцо В представляет собой фенил или моноциклический гетероарил.

[0051] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил.

[0052] В некоторых вариантах реализации L^2 отсутствует или представляет собой - $CR^{10}R^{11}$ -, R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или $-CH_3$; или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-дила;



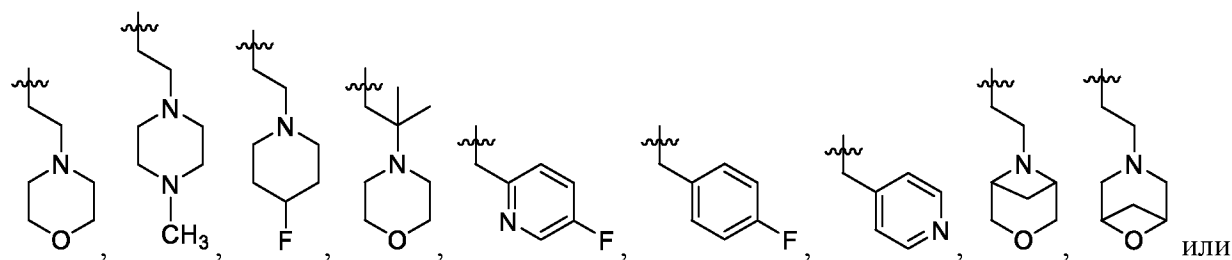
[0053] В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

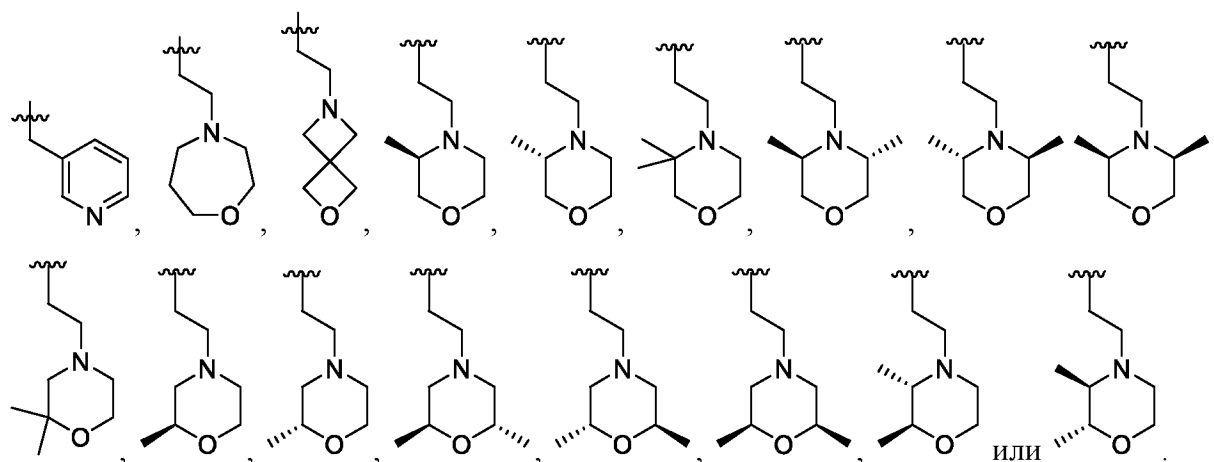


[0054] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или -CH₃; или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-дила; m равен 0, 1 или 2; каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

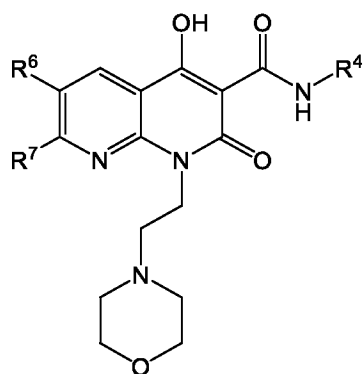
[0055] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂CH₂-; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой C₃-C₆ гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, или C₄-C₇ гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S; R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₃-C₆ гетероциклоалкил.

[0056] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂CH₂-; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил. В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, - L^1 - R^2 представляет собой





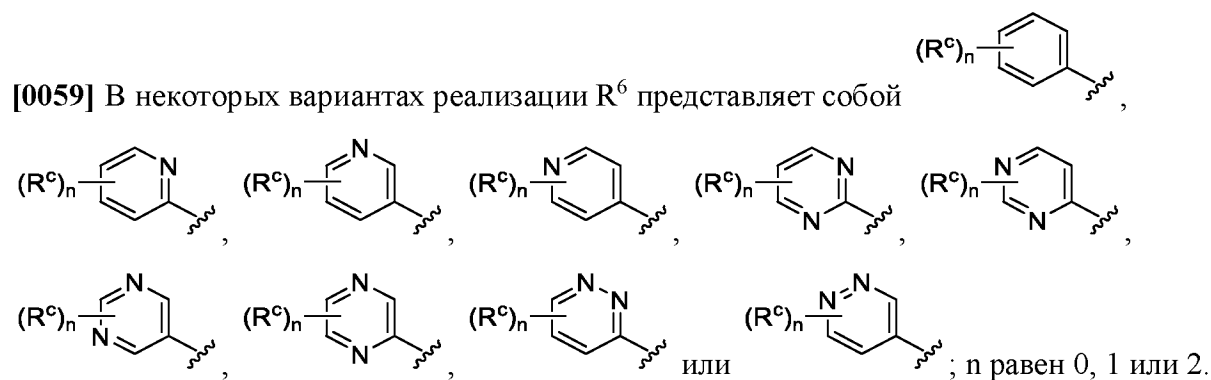
[0057] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (III);

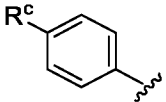
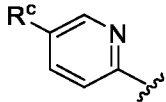
где R^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (I).

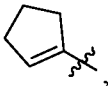
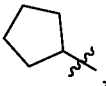
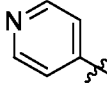
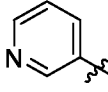
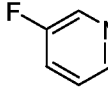
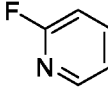
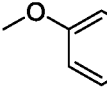
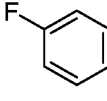
[0058] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; кольцо С представляет собой фенил, пиридирил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, титетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.



[0060] В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропила или оксетанила.

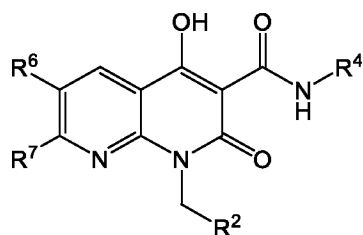
[0061] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем

документе, R^6 представляет собой  или . В некоторых из таких вариантов реализации R^c представляет собой CN, CH₃, F, O-C₁-C₃алкил или O-C₁-

C₃галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой , , , , , , , , , -CF₃ или .

В некоторых вариантах реализации R^6 не представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой галоген.

[0062] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

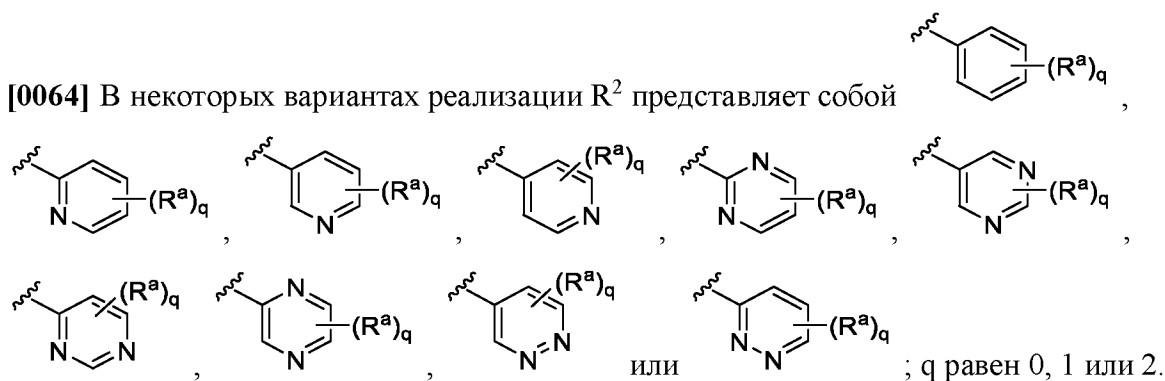


Формула (IV);

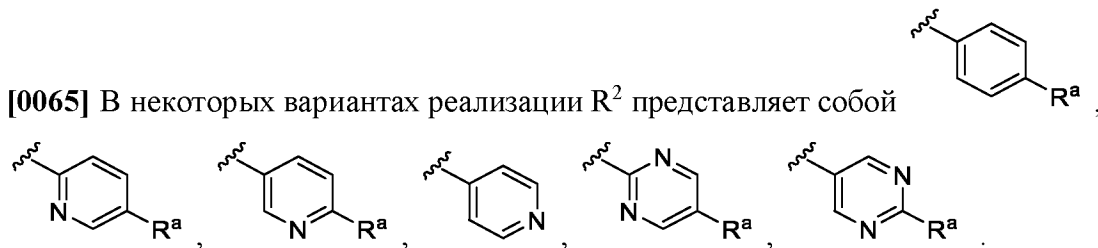
где R^2 , R^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (I).

[0063] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- или циклопропил-1,1-диил; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.

[0064] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой



[0065] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

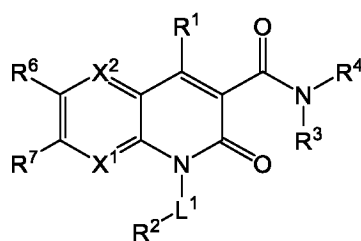


[0066] В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, циклопропила или оксетанила.

[0067] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропил или оксетанил.

[0068] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, циклопропил или оксетанил.

[0069] В другом аспекте в настоящем документе описано соединение, имеющее структуру Формулы (X), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (X),

где:

R^1 представляет собой водород, -ОН, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1 атом N и 0 или 1 атом О или S, или C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S;

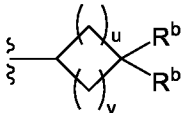
L^1 отсутствует или представляет собой C_1 - C_4 алкилен или C_3 - C_5 циклоалкилен;

R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S, фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -ОН, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^4 представляет собой ; u равен 1 или 2; v равен 1 или 2;

или R^4 представляет собой -L²-R⁵;

L^2 отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹;

R^{10} представляет собой -CH³;

R^{11} представляет собой H или -CH₃;

или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-дила;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой мостиковый C_5 - C_{12} циклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой кольцо C , которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо C представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

или R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом C ;

R^7 представляет собой H , галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил;

X^1 представляет собой N ; и X^2 представляет собой CR^8 или N ;

или X^1 представляет собой CR^8 или N ; и X^2 представляет собой N ;

R^8 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила.

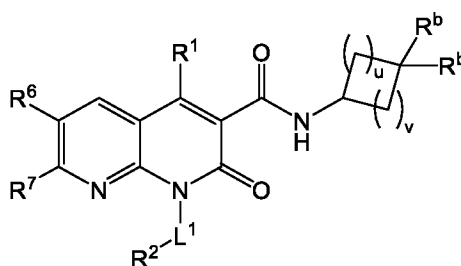
[0070] В некоторых вариантах реализации Формулы (X), когда R^1 представляет собой H, R^4 не представляет собой циклогексил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 метильными группами. В некоторых вариантах реализации циклоалкил с мостиковой связью представляет собой бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил с мостиковой связью.

[0071] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H или $-CH_3$; L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ или циклопропил-1,1-диил; X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 ; или X^1 представляет собой CR^8 ; и X^2 представляет собой N.

[0072] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, $-OH$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, циклопропил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или пиперидинил.

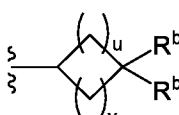
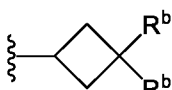
[0073] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород, $-OH$ или $-CH_3$.

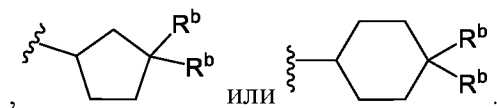
[0074] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру формулы (XI), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

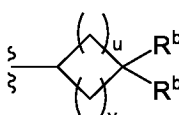
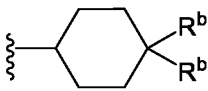


Формула (XI);

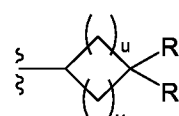
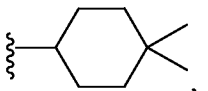
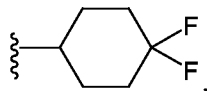
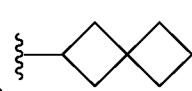
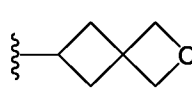
где L^1 , R^b , u , v , R^1 , R^2 , R^4 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

[0075] В некоторых вариантах реализации  представляет собой 

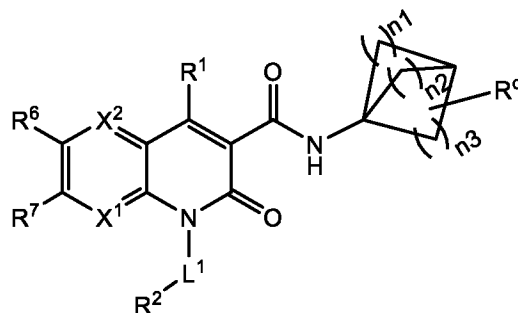


[0076] В некоторых вариантах реализации  представляет собой .

[0077] В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃; или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, объединены с указанным атомом углерода с образованием циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, оксетанила, тиетанила, пирролидинила, тиоморфолинила или пиперидинила.

[0078] В некоторых вариантах реализации  представляет собой , ,  или .

[0079] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

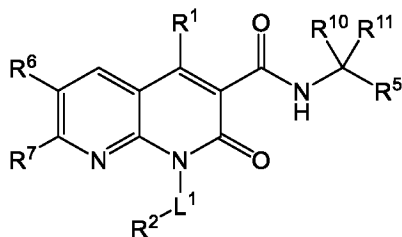


Формула (XII),

где X^1 , X^2 , L^1 , R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X); каждый n_1 , n_2 и n_3 независимо равен 1, 2 или 3; и

R^d представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

[0080] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIII);

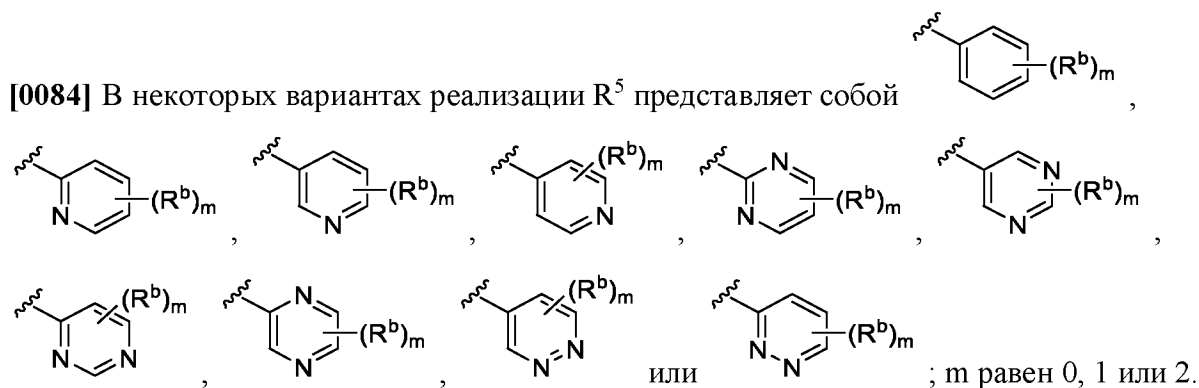
где L^1 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

[0081] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой кольцо В, которое не замещено или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ; кольцо В представляет собой фенил или моноциклический гетероарил.

[0082] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ; или кольцо В представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил или триазинил.

[0083] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой фенил, пиридилил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил.

[0084] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой

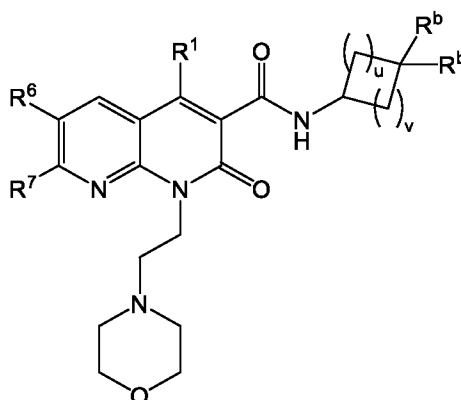


[0085] В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

[0086] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂CH₂-; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, или C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S; R^6 представляет собой кольцо С, которое незамещено или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

[0087] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂CH₂-; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

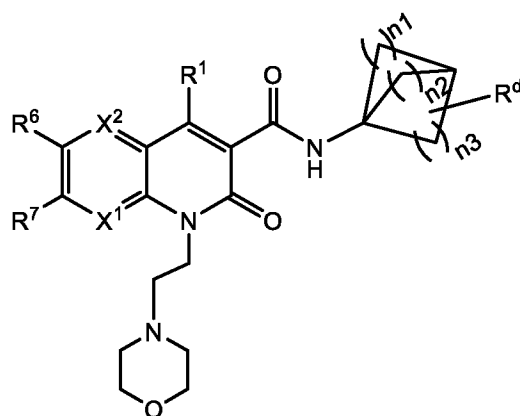
[0088] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIA);

где R^b , u, v, R^1 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

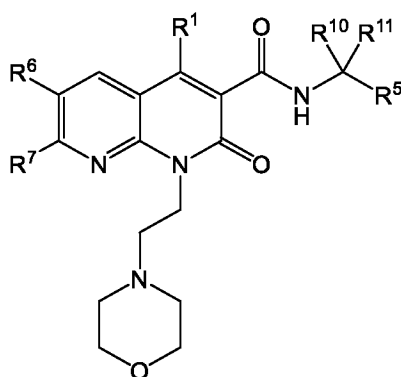
[0089] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIIA);

где X^1 , X^2 , R^1 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X); каждый $n1$, $n2$ и $n3$ независимо равен 1, 2 или 3; и R^d представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

[0090] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру формулы (XIIIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

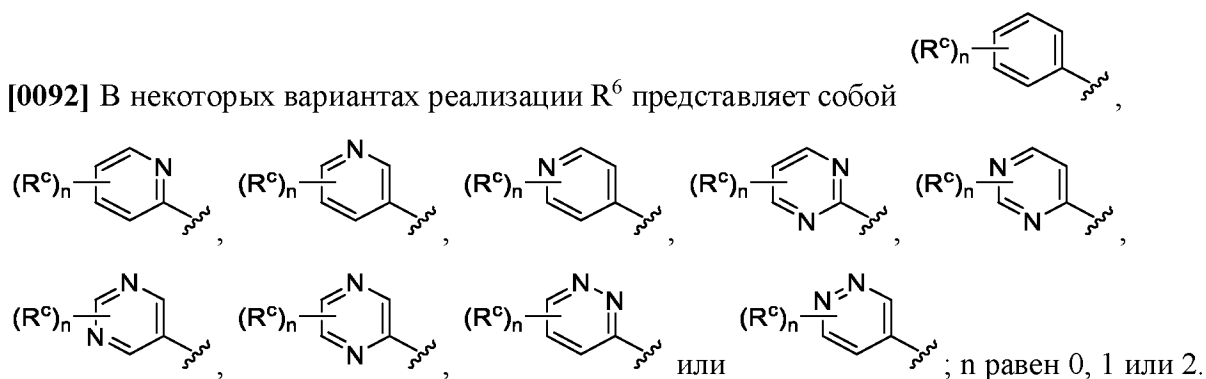


Формула (XIIIA);

где R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

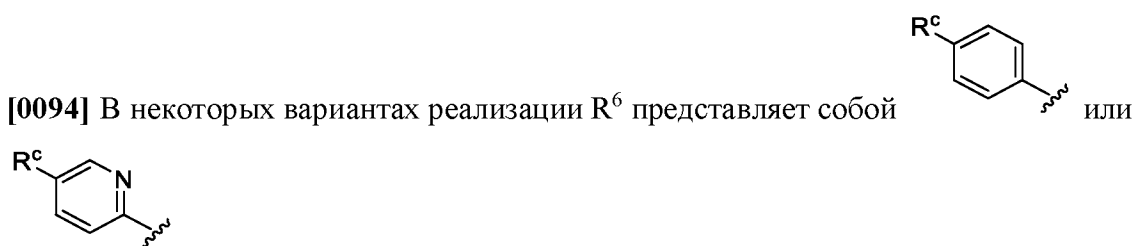
[0091] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой кольцо C , которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ; кольцо C представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

[0092] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой



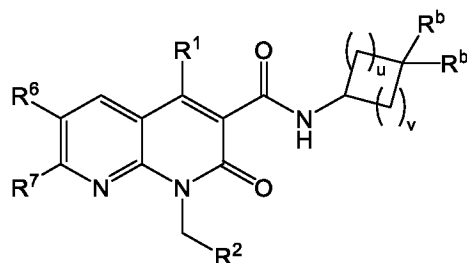
[0093] В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропила или оксетанила.

[0094] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой



[0095] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- или циклопропил-1,1-диил; R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ; кольцо А представляет собой фенил, С₃-С₁₀циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил.

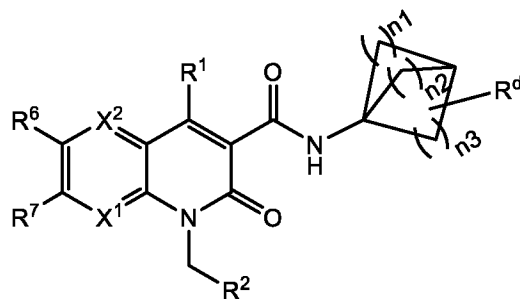
[0096] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XII);

где R^b , u , v , R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

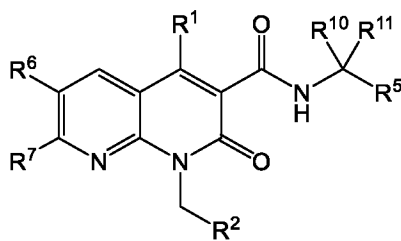
[0097] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIIВ), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIIВ),

где R^1 , R^2 , R^6 и R^7 являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X); каждый n_1 , n_2 и n_3 независимо равен 1, 2 или 3; и R^d представляет собой галоген, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

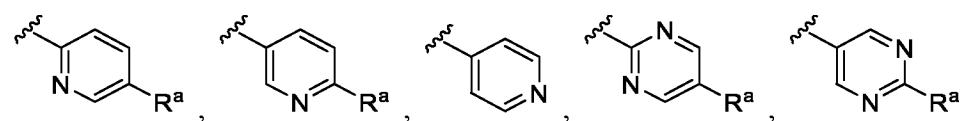
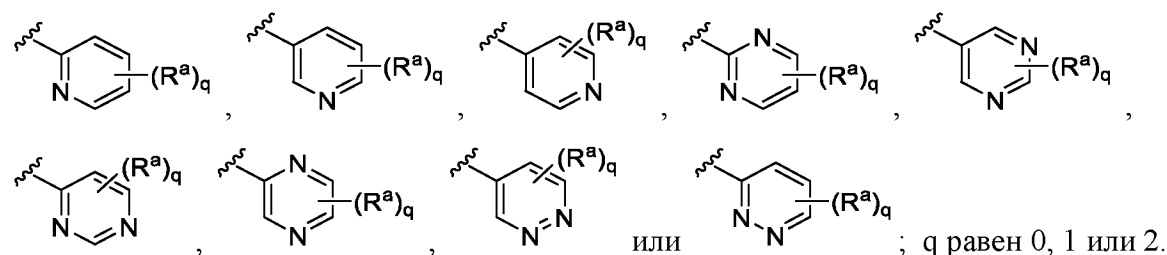
[0098] В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIIВ);

где R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено в некоторых или любых вариантах реализации Формулы (X).

Chemical structure of a para-substituted benzene ring. A wavy line is attached to the left carbon, and a group $(R^a)_q$ is attached to the para carbon on the right.



[00102] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R⁶ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -О-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропил или оксетанил.

[00103] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R⁶ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, циклопропил или оксетанил.

[0100] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе,

R^6 представляет собой кольцо C , которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

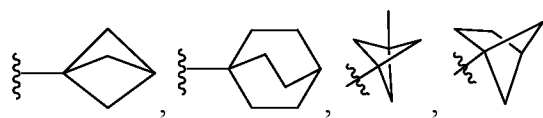
кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₂-C₁₀гетероциклоалкил;

или R⁶ представляет собой галоген, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂,

$-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{12})$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$,
 C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил,
 C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 -
 C_6 гетероциклоалкил;

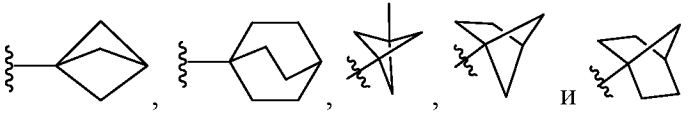
каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$,
 $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$,
 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{R}^{12})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})(\text{R}^{12})$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 -
 C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила,
замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или
незамещенного C_3 - C_7 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного
фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила
или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом C .

[0101] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой кольцо C , которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c , где R^c имеет значения, указанные в настоящем документе; кольцо C представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_2 - C_6 гетероциклоалкил; R^4 представляет собой мостиковый циклоалкил, выбранный из



и $-\text{L}^1-\text{R}^2$ представляет собой любой $-\text{L}^1-$
 R^2 , выбранный из Таблицы 1. В некоторых из указанных вариантов реализации R^1
представляет собой H . В некоторых других вариантах реализации R^1 представляет собой
 OH или $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ алкил.

[0102] В некоторых вариантах реализации для любой Формулы, описанной в настоящем документе, R^6 представляет собой галоген; R^4 представляет собой мостиковый

циклоалкил, выбранный из , и $-\text{L}^1-\text{R}^2$
представляет собой любой $-\text{L}^1-\text{R}^2$, выбранный из Таблицы 1. В некоторых из указанных
вариантов реализации R^1 представляет собой H . В некоторых других вариантах
реализации R^1 представляет собой OH или $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ алкил.

[0103] В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение, имеющее
структуру любого из соединений 1–109, как показано в Таблице 1, или его
фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер. В другом аспекте в
настоящем документе предложено соединение, выбранное из соединений 1-6, 8-11, 13-17,

19-23, 26-63, 65-70, 72-73, 76-112, 114-119, 121-122, 125, 128, 132-135, 137-138, 140-143, 145, 148-150, 152-153, 158-159 и 161, как показано в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер. В еще одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, выбранное из соединений 1-136, 138-142 и 145-180, как показано в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер. В дополнительном аспекте в настоящем документе предложено соединение, выбранное из соединений 1-136, 138-142 и 145-257, как показано в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер. В другом аспекте в настоящем документе предложено соединение, выбранное из соединений 1-136, 138-142, 145-220, 223, 225-228, 233a-233b, 237, 242 и 247-248b, как показано в Таблице 11, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер.

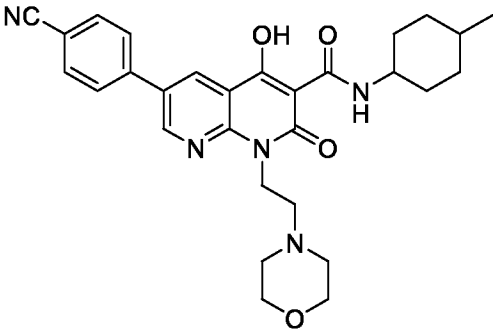
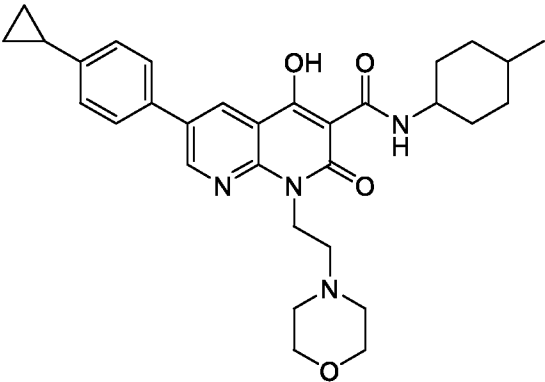
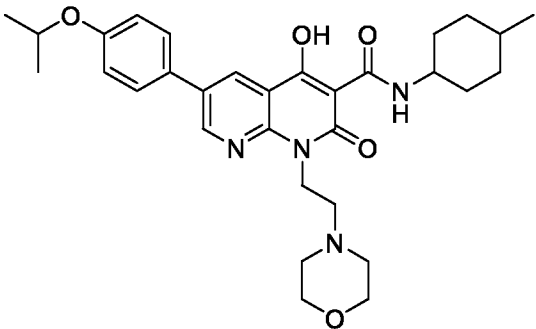
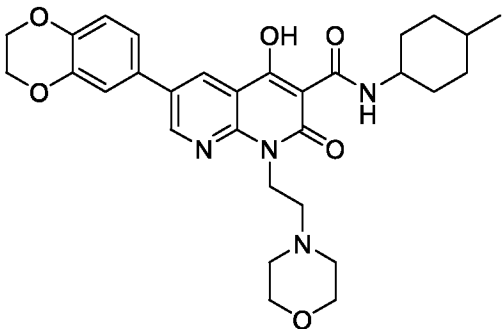
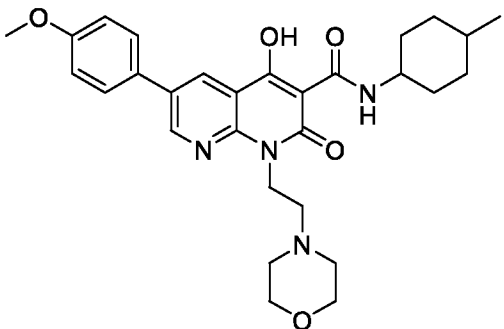
[0104] В другом аспекте в настоящем документе описано соединение, имеющее одну из следующих структур из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

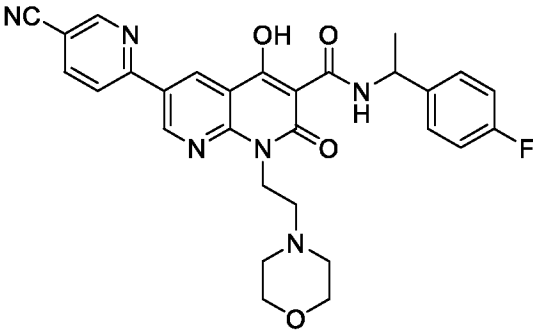
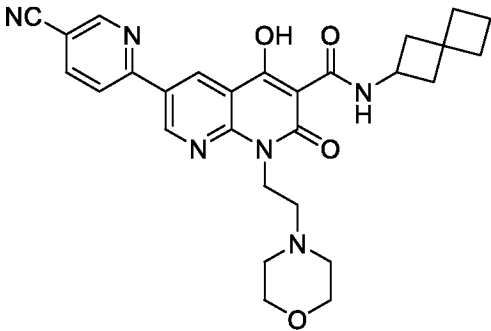
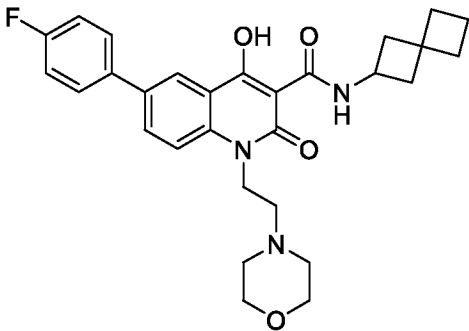
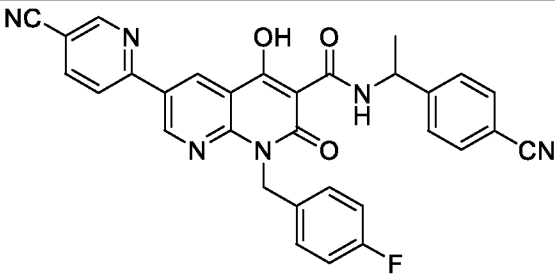
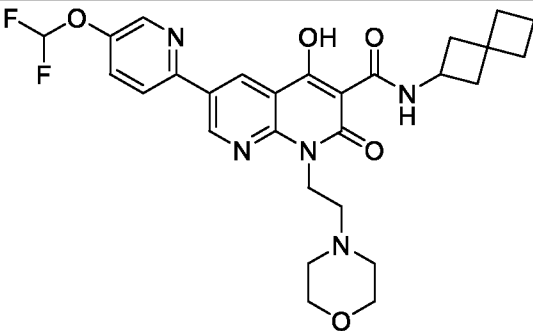
Таблица 1.

Соединение	Структура	Название
1		6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
2		6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
3		6-бром-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
4		6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
5		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
6		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
7		N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
8		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
9		6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
10		4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
11		6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
12		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
13		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
14		4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
15		6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
16		6-(4-цианофенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
17		6-(4-циклопропилфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
18		4-гидрокси-6-(4-изопропоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
19		6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
20		4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
21		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
22		6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
23		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
24		N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
25		6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
26		N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
27		N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
28		6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
29		6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
30		N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

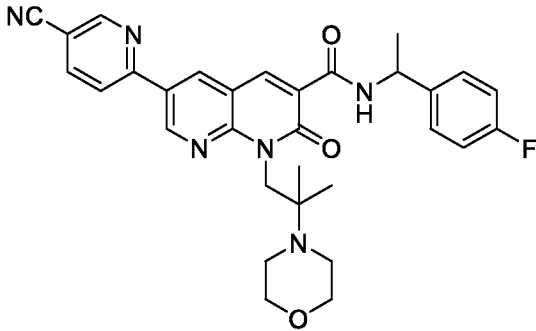
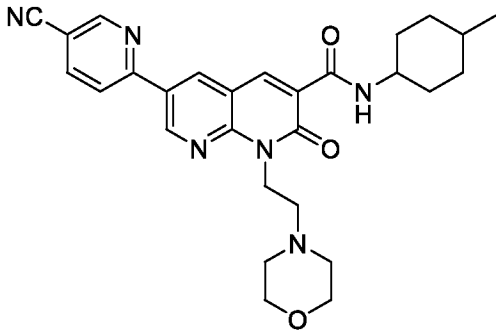
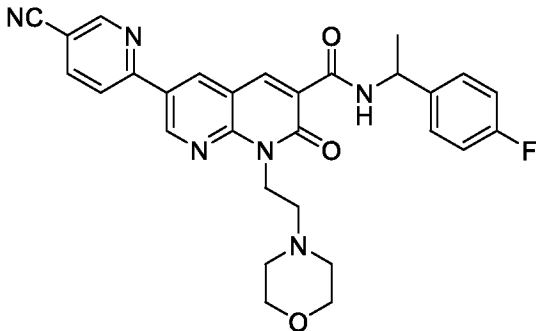
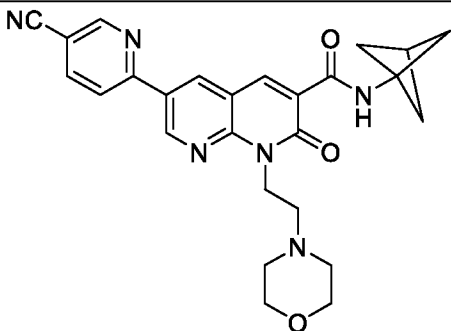
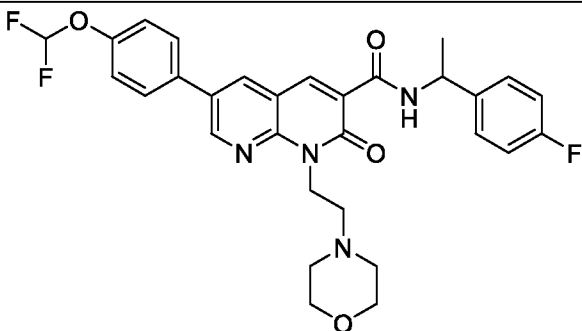
Соединение	Структура	Название
31		6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
32		6-(4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
33		6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
34		1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
35		1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-4-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
36		6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
37		6-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
38		1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пириимидин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
39		N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид
40		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
41		N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
42		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
43		6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
44		6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
45		6-(4-цианофенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
46		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
47		6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
48		(R)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
49		(S)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
50		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
51		6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
52		6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
53		6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
54		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
55		6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
56		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-метил-2-морфолинопропил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
57		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
58		6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
59		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
60		6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
61		6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
62		N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
63		N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
64		6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
65		6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
66		6-(4-изопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
67		6-(4-циклопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
68		1-(4-фторбензил)-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
69		6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
70		6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
71		6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(п-толил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
72		6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
73		6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
74		6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
75		N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
76		6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
77		6-бром-1-(4-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

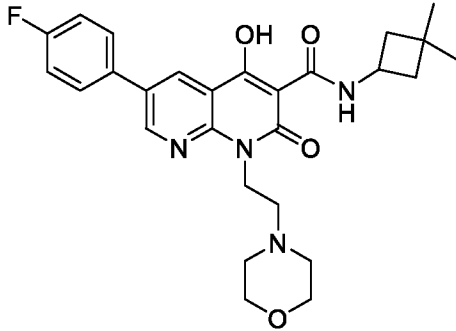
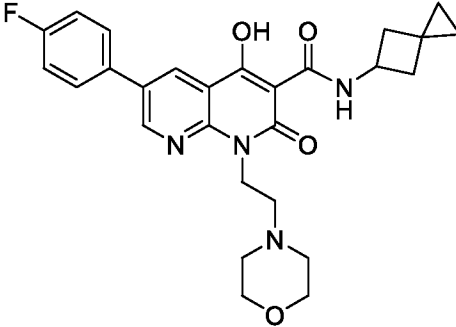
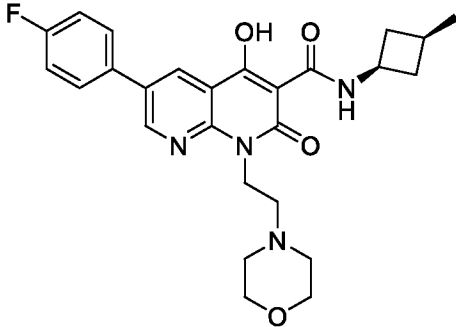
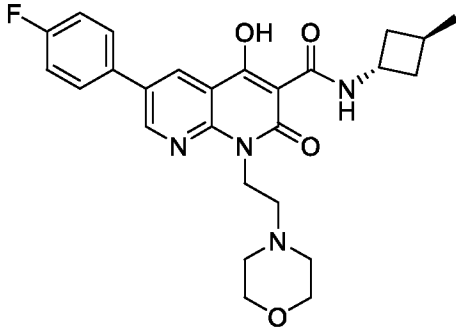
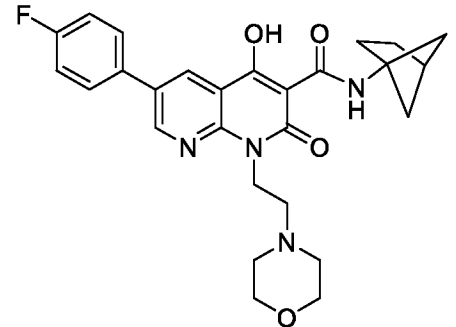
Соединение	Структура	Название
78		6-бром-1-(3-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
79		6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
80		1-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
81		6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
82		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
83		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

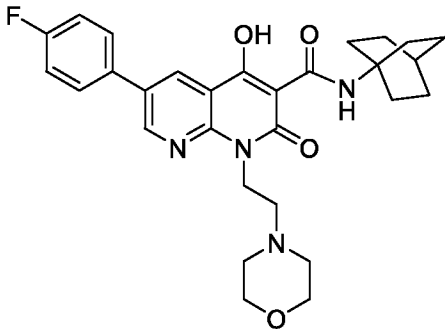
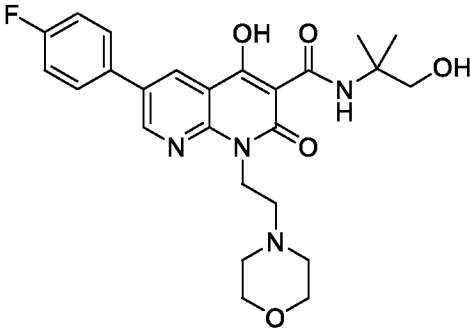
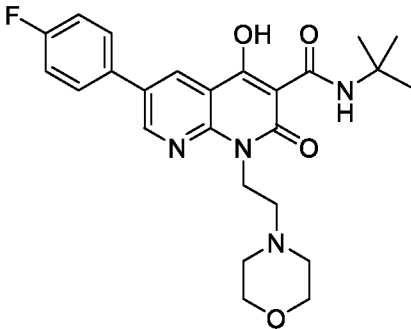
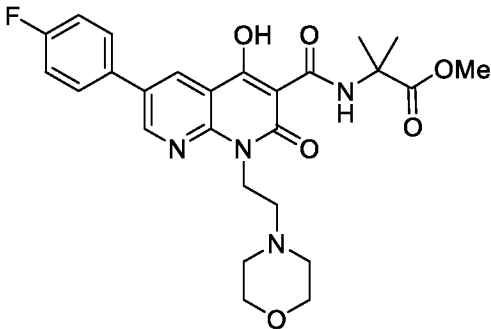
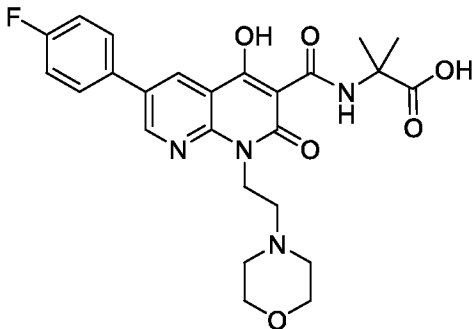
Соединение	Структура	Название
84		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
85		(R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
86		N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
87		(R)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
88		(R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
89		(R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
90		(S)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

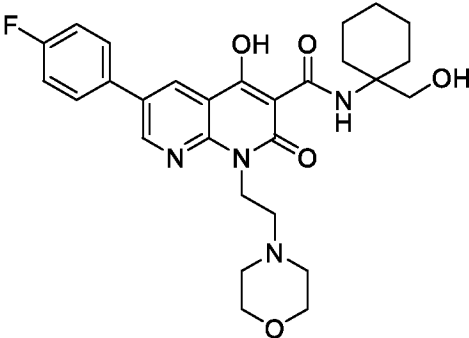
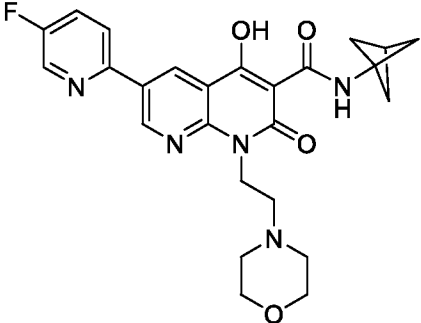
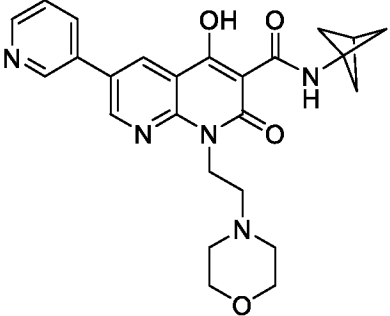
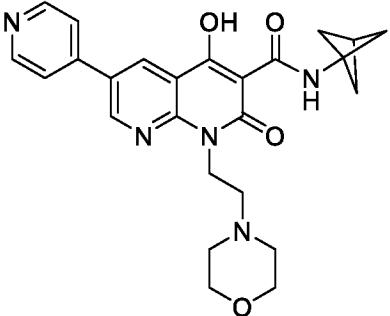
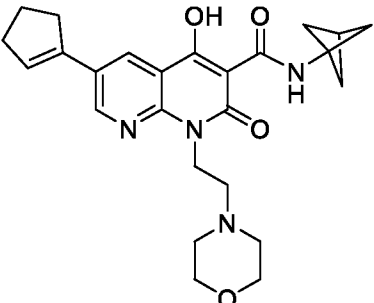
Соединение	Структура	Название
91		(R)-6-бром-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
92		6-бром-N-(1-(4-цианофенил)пропил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
93		6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
94		(R)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
95		(R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
96		6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
97		6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
98		6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
99		6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
100		(R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
101		(R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
102		1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
103		(R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
104		(R)-6-бром-1-(4-цианобензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
105		N-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
106		6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
107		6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
108		(R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
109		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
110		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
111		N-(3,3-диметилциклобутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
112		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
113		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
114		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
115		N-(бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
116		N-(бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
117		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
118		N-(трет-бутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
119		метил-2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропаноат
120		2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропановая кислота

Соединение	Структура	Название
121		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси- N-(1- (гидроксиметил)циклогексил)- 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо- 1,2-дигидро-1,8-нафтиридин- 3-карбоксамид
122		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-4- гидрокси-1-(2- морфолиноэтил)-2-оксо-1,2- дигидро-1,8-нафтиридин-3- карбоксамид
123		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-4-гидрокси-1-(2- морфолиноэтил)-2-оксо-6- (пиридин-3-ил)-1,2-дигидро- 1,8-нафтиридин-3- карбоксамид
124		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-4-гидрокси-1-(2- морфолиноэтил)-2-оксо-6- (пиридин-4-ил)-1,2-дигидро- 1,8-нафтиридин-3- карбоксамид
125		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1- ил)-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-4- гидрокси-1-(2- морфолиноэтил)-2-оксо-1,2- дигидро-1,8-нафтиридин-3- карбоксамид

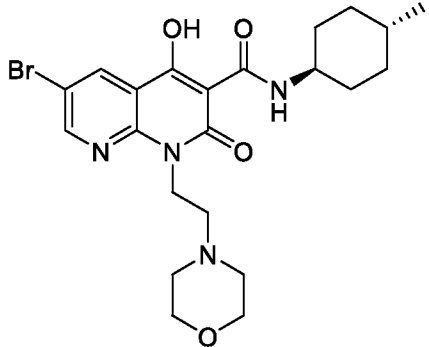
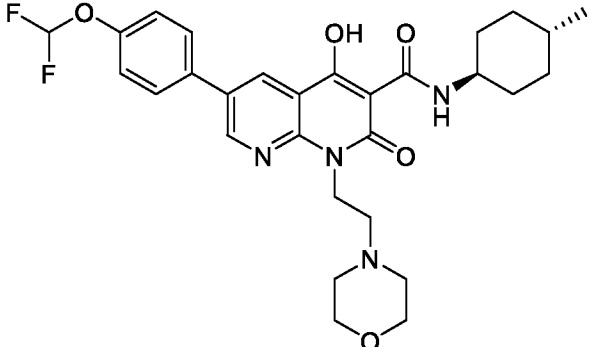
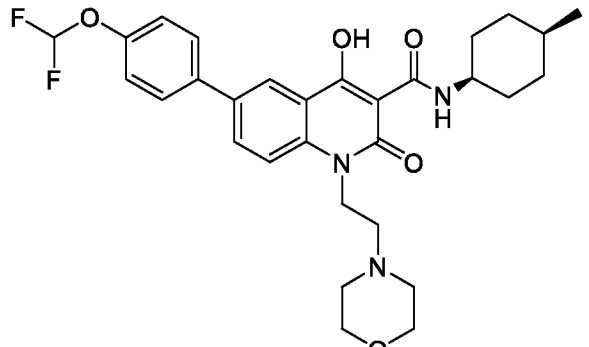
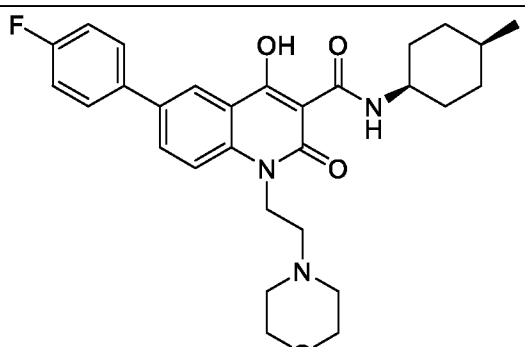
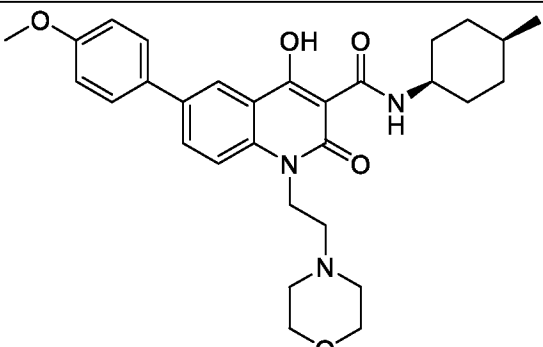
Соединение	Структура	Название
126		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопентил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
127		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
128		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
129		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
130		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
131		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
132		N-(бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
133		N-(бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
134		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
135		4-гидрокси-2-оксо-1-(2-морфолиноэтил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
136		N-(бисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
137		4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
138		4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
139		N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
140		1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
141		1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
142		1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-N-спиро[2.3]гексан-5-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
143		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
144		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
145		1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
146		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-7-карбоксамид
147		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4-фторбензил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-б]пиазин-7-карбоксамид
148		4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

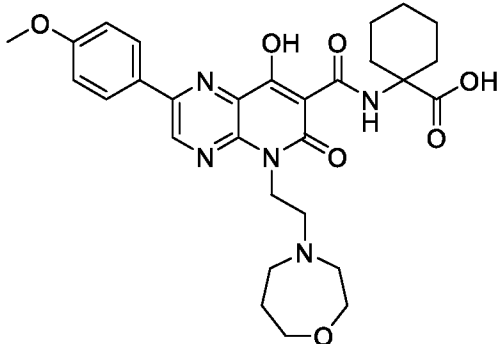
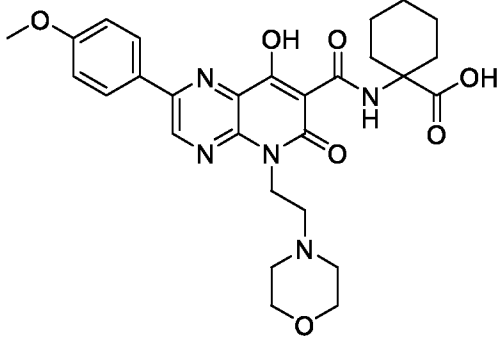
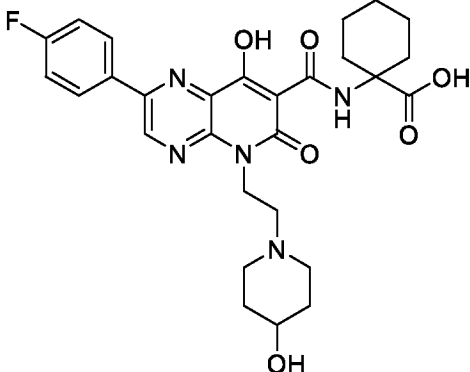
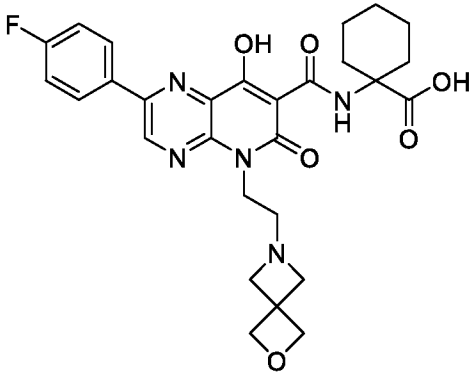
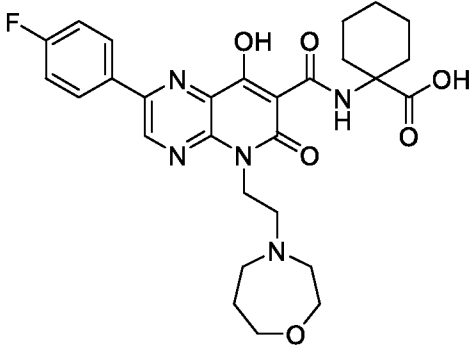
Соединение	Структура	Название
149		4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
150		(R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
151		(R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
152		N-циклогексил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
153		N-циклогексил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
154		6-бром-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
155		6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
158		6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид
159		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид
161		4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид

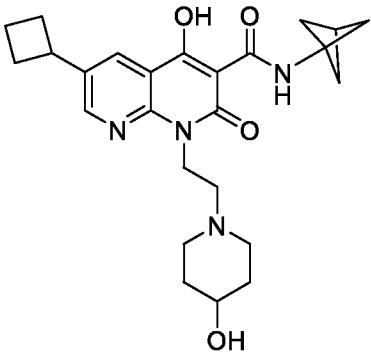
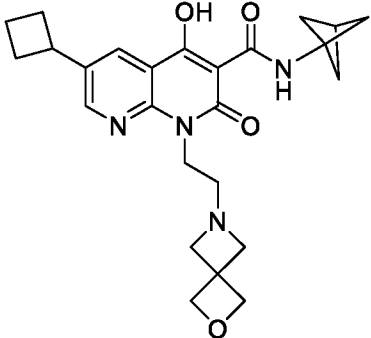
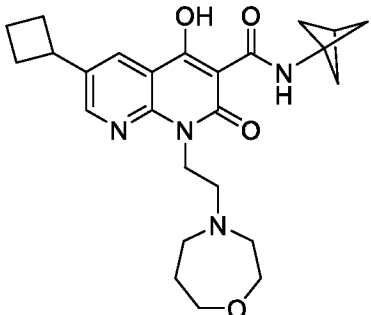
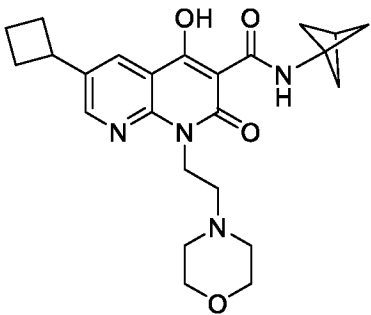
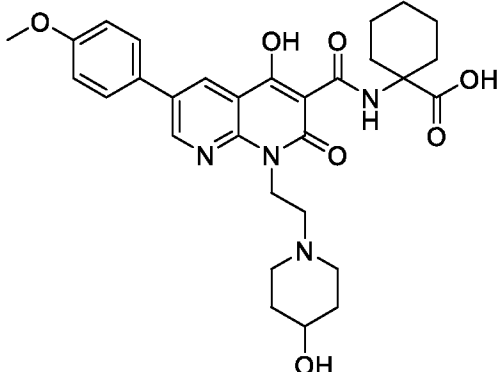
Соединение	Структура	Название
165		1-(2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
166		1-(2-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
173		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
177		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
180		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
181		N-(бикакло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-6-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
182		5-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-N-(бикакло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-6-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
183		5-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-N-(бикакло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-6-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
184		N-(бикакло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-2-(трифторметил)-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
185		N-(бикакло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутил-8-гидрокси-5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо [2,3-b]пиразин-7-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
186		5-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутил-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
187		5-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутил-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
188		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-циклобутил-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамид
189		1-(8-гидрокси-5-(2-(4-гидрокси-1-пиперидин-1-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
190		1-(5-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-8-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

Соединение	Структура	Название
191		1-(5-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-8-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
192		1-(8-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
193		1-(2-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
194		1-(5-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-2-(4-фторфенил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
195		1-(5-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-2-(4-фторфенил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

Соединение	Структура	Название
196		1-(2-(4-фторфенил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3- <i>b</i>]пиразин-7-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
197		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
198		1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
199		1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
200		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
201		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
202		1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
203		1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
204		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
205		1-(4-гидрокси-1-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

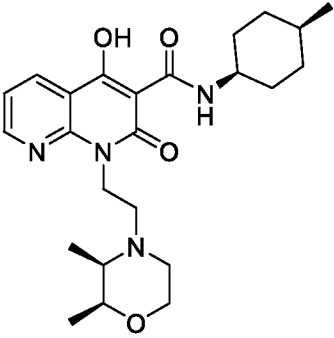
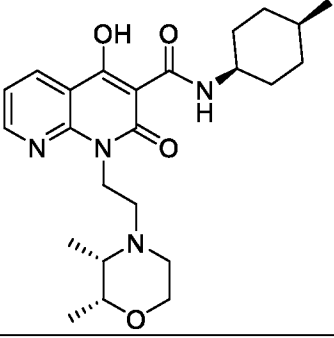
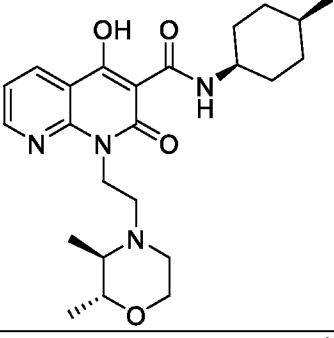
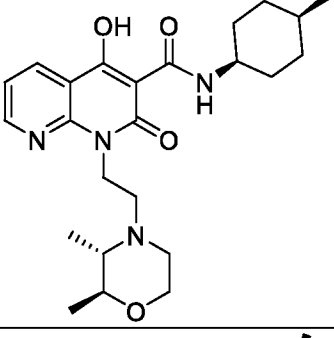
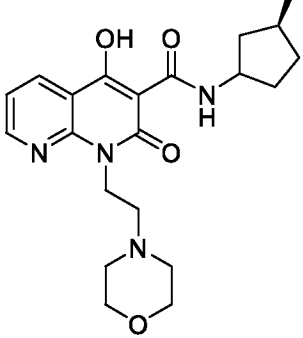
Соединение	Структура	Название
206		1-(1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
207		1-(1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
208		1-(4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
209		1-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-(4-гидрохипиперидин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
210		1-(1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота

Соединение	Структура	Название
211		1-(1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
212		1-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
213		N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
214		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
215		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
216		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
217		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.4]октан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
218		4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
219		2-(4-фторфенил)-8-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксамид
220		4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.4]октан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
221		1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
222		1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
223		2-(1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропановая кислота
224		1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
225		1-(4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота
226		1-(2-(1,4-оксазепан-4-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

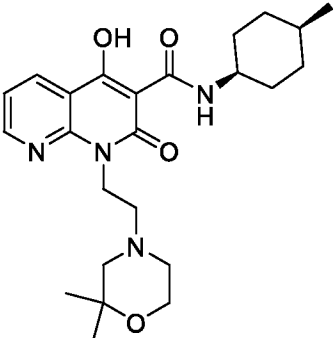
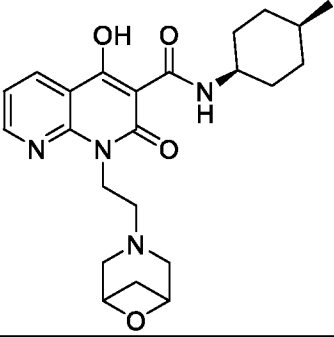
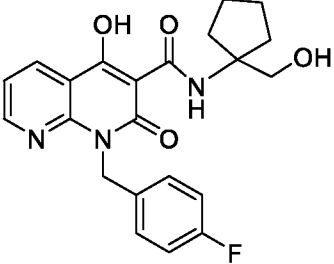
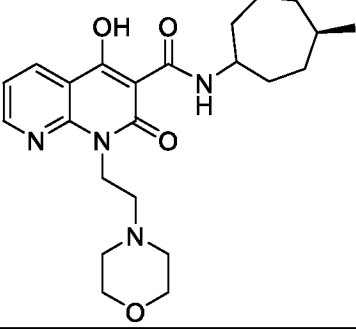
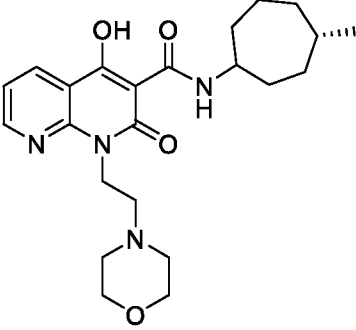
Соединение	Структура	Название
227		1-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(3-метилбисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
228		6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-N-(3-метилбисцикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
229		4-гидрокси-1-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
230		1-(2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
231		4-гидрокси-N-((1s,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-((S)-2-метилморфолино)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

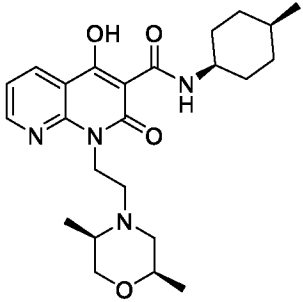
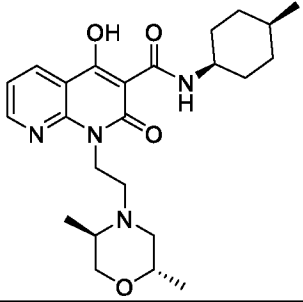
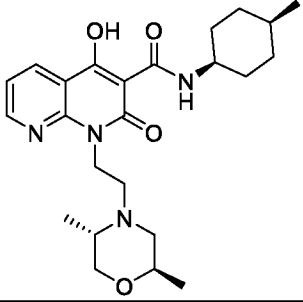
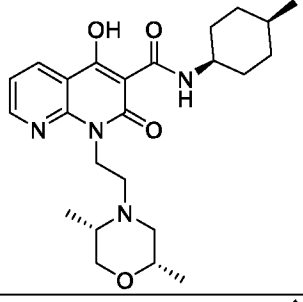
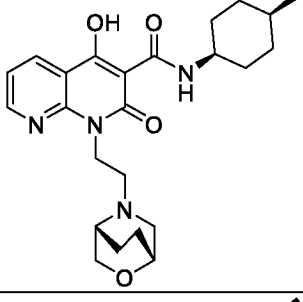
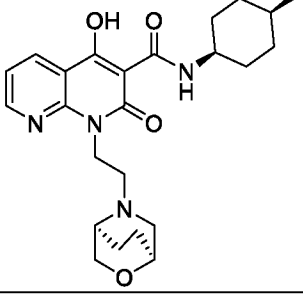
Соединение	Структура	Название
232a		1-(2-((2S,3R)-2,3-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
232b		1-(2-((2R,3S)-2,3-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
232c		1-(2-((2R,3R)-2,3-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
232d		1-(2-((2S,3S)-2,3-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
233a		4-гидрокси-N-((3S)-3-метилциклопентил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
233b		4-гидрокси-N-((3R)-3-метилциклопентил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
234		4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-((R)-3-метилморфолино)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
235		1-(2-((3S,5S)-3,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
236		4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-((R)-2-метилморфолино)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
237		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
238		1-(2-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
239		4-гидрокси-N-((1s,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-((S)-3-метилморфолино)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
240		1-(2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
241a		1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
241b		1-(2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

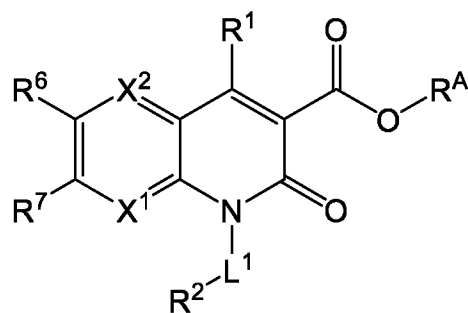
Соединение	Структура	Название
241c		1-(2-((2S,6S)-2,6-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
241d		1-(2-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
242		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-(1-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
243		1-(2-(7-окса-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
244		1-(2-(3,3-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
245		1-(2-(2,2-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
246		1-(2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
247		1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)циклопентил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
248a		4-гидрокси-N-((4R)-4-метилциклогептил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
248b		4-гидрокси-N-((4S)-4-метилциклогептил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
249		1-(2-((2R,5R)-2,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
250		1-(2-((2S,5R)-2,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
251		1-(2-((2R,5S)-2,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
252		1-(2-((2S,5S)-2,5-диметилморфолино)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
253		1-(2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
254		1-(2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1S,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

Соединение	Структура	Название
255		1-(2-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
256		1-(2-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид
257		1-(2-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)этил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

[0105] В другом аспекте в настоящем документе предложены соединения Формулы (А)



(А),

где R^1 , R^2 , L^1 , X^1 , X^2 , R^6 и R^7 имеют значения, указанные в настоящем документе для любой из предыдущих формул, и R^A представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкиларил, где арил замещен C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_3 алкокси, галогеном или NO_2 .

Дополнительные формы соединений

[0106] В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе (соединения Формул (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB)), находятся в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты указанных соединений, обладающие таким же типом активности,

включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, описанные в настоящем документе соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе.

[0107] «Фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем документе, относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не отменяет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. материал вводят индивидууму, при этом он не вызывает нежелательных биологических эффектов или не вступает во вредоносное взаимодействие с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

[0108] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к форме терапевтически активного агента, которая состоит из катионной формы терапевтически активного агента в сочетании с подходящим анионом или, в альтернативных вариантах реализации, из анионной формы терапевтически активного агента в комбинации с подходящим катионом. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. SM Berge, LD Bighley, DC Monkhousе, J. Pharm. 1977, 66, 1-19). редакторы PH Stahl и CG Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Фармацевтические соли обычно являются более растворимыми и быстрее растворяются в желудочном и кишечном соке, чем неионогенные соли, и поэтому их можно использовать в твердых дозированных формах. Кроме того, поскольку их растворимость часто является функцией pH, возможно избирательное растворение в той или иной части пищеварительного тракта, и этой способностью можно управлять как одним из аспектов поведения с отсроченным и устойчивым высвобождением. Кроме того, поскольку солеобразующая молекула может находиться в равновесии с нейтральной формой, возможно регулирование прохождения через биологические мембраны.

[0109] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) с кислотой. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) (т.е. в форме свободного основания) является основным и вступает в реакцию с органической кислотой или неорганической кислотой. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваются ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и

метафосфорную кислоту. Органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту; 2,2-дихлоруксусную кислоту; 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту; 2-оксоглутаровую кислоту; 4-ацетамидобензойную кислоту; 4-аминосалициловую кислоту; уксусную кислоту; адипиновую кислоту; аскорбиновую кислоту (L); аспарагиновую кислоту (L); бензолсульфоновую кислоту; бензойную кислоту; камфорную кислоту (+); камфор-10-сульфокислоту (+); каприновую кислоту (декановую кислоту); капроновую кислоту (гексановую кислоту); каприловую кислоту (октановую кислоту); угольную кислоту; коричную кислоту; лимонную кислоту; цикламную кислоту; додецилсерную кислоту; этан-1,2-дисульфокислоту; этансульфоновую кислоту; муравьиную кислоту; фумаровую кислоту; галактаровую кислоту; гентициновую кислоту; глюкогептоновую кислоту (D); глюконовую кислоту (D); глюкуроновую кислоту (D); глютаминовую кислоту; глутаровую кислоту; глицерофосфорную кислоту; гликолевую кислоту; гиппуровую кислоту; изомасляную кислоту; молочную кислоту (DL); лактобионовую кислоту; лауриновую кислоту; малеиновую кислоту; яблочную кислоту (-L); малоновую кислоту; миндальную кислоту (DL); метансульфоновую кислоту; нафталин-1,5-дисульфокислоту; нафталин-2-сульфокислоту; никотиновую кислоту; олеиновую кислоту; щавелевую кислоту; пальмитиновую кислоту; палмовую кислоту; фосфорную кислоту; пропионовую кислоту; пироглутаминовую кислоту (-L); салициловую кислоту; себациновую кислоту; стеариновую кислоту; янтарную кислоту; серную кислоту; винную кислоту (+L); тиоциановую кислоту; толуолсульфокислоту (p); и ундециленовую кислоту.

[0110] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) с основанием. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) является кислотой и вступает в реакцию с основанием. В таких ситуациях кислотный протон соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) заменен ионом металла, например лития, натрия, калия, магния, кальция или алюминия. В некоторых случаях описанные в настоящем документе соединения координируются с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь ими, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, триметамин, меглумин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем документе соединения образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для

образования солей с соединениями, которые включают кислотный протон, включают, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, гидроксид натрия, гидроксид лития и т.п. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, получают в виде соли натрия, соли кальция, соли калия, соли магния, соли меглюмина, соли N-метилглюкамина или соли аммония.

[0111] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя. В некоторых вариантах реализации сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе способов. Кроме того, представленные в настоящем документе соединения необязательно существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах.

[0112] Способы и составы, описанные в настоящем документе, включают использование N-оксидов (при необходимости) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIIB), а также активных метаболитов данных соединений, имеющих тот же тип активности.

[0113] В некоторых вариантах реализации сайты на органических радикалах (например, алкильных группах, ароматических кольцах) соединений Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIIB) подвержены различным метаболическим реакциям. Включение подходящих заместителей в органические радикалы уменьшит, сведет к минимуму или устранил этот метаболический путь. В конкретных вариантах реализации подходящим заместителем для снижения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, исключительно в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

[0114] В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, метят изотопом (например, с помощью радиоизотопа) или другим способом, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[0115] Описанные в настоящем документе соединения включают изотопно-меченные соединения, которые идентичны приведенным в различных формулах и структурах в настоящем документе, с тем исключением, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{32}P и ^{33}P . В одном аспекте изотопно-меченные соединения, описанные в настоящем документе, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. В одном аспекте замещение изотопами, такими как дейтерий, дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, такие как, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах реализации один или более атомов водорода в соединениях Формулы (I) замещены дейтерием.

[0116] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) обладают одним или более стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) существует в R-конфигурации. В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) существует в S-конфигурации. Представленные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, индивидуальные энантиомеры, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предлагаемые в настоящем документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, энтеген- (E) и цизаммен- (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.

[0117] Отдельные стереоизомеры получают, при желании, такими способами, как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках, или разделение диастереомеров на нехиральных или хиральных хроматографических колонках, или кристаллизация и перекристаллизация в подходящем растворителе или смеси растворителей. В некоторых вариантах реализации соединения Формул (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB) получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем

приведения рацемической смеси соединения во взаимодействие с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые индивидуальные энантиомеры. В некоторых вариантах реализации разделение отдельных энантиомеров проводят с использованием ковалентных диастереомерных производных описанных в настоящем документе соединений. В другом варианте реализации диастереомеры разделяют методами разделения, основанными на различиях в растворимости. В других вариантах реализации разделение стереоизомеров осуществляют хроматографией или путем образования диастереомерных солей и разделения перекристаллизацией, или хроматографией, или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах стереоизомеры получают путем стереоселективного синтеза.

[0118] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе соединения получают в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к агенту, который превращается в исходное лекарственное средство *in vivo*. Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Например, они биодоступны при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство - нет. Дополнительно или альтернативно, пролекарство также обладает улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В некоторых вариантах реализации конструкция пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. Примером, без ограничения, пролекарства является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводят в форме сложного эфира («пролекарство»), но которое затем подвергается метаболическому гидролизу с получением активного вещества. Еще одним примером пролекарства является короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется с выделением активного фрагмента. В некоторых вариантах реализации при введении *in vivo* пролекарство химически преобразуется в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых вариантах реализации пролекарство ферментативно метаболизируется в одну или более стадий или процессов до биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы соединения.

[0119] Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, простые эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, N-алкилоксиацильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха,

основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, сложные фосфатные эфиры и сложные сульфонатные эфиры. См., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985, и Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, т. 42, стр. 309-396; Bundgaard, H. «Design and Application of Prodrugs» в «A Textbook of Drug Design and Development», Krosgaard-Larsen и H. Bundgaard, Ed., 1991, глава 5, стр. 113-191; и Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации гидроксильную группу в соединениях, раскрытых в настоящем документе, используют для образования пролекарства, где указанная гидроксильная группа включена в сложный ацилоксиалкиловый эфир, сложный алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, сложный ариловый эфир, сложный фосфатный эфир, сложный сахарный эфир, простой эфир и т.п. В некоторых вариантах реализации гидроксильная группа в соединениях, раскрытых в настоящем документе, представляет собой пролекарство, где гидроксил затем метаболизируется *in vivo* с образованием карбоксильной группы. В некоторых вариантах реализации карбоксильную группу используют для получения сложного эфира или амида (т.е. пролекарства), который затем метаболизируется *in vivo* с образованием карбоксильной группы. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде пролекарств на основе сложных алкиловых эфиров.

[0120] Пролекарственные формы описанных в настоящем документе соединений, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием соединения Формулы (I), (II), (III), (IV), (X), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB), как указано в настоящем документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных в настоящем документе соединений являются пролекарствами для другого производного или активного соединения.

[0121] В некоторых вариантах реализации любая из гидроксильной группы (групп), аминогруппы (групп) и/или карбоксильной группы (групп) функционализована подходящим образом для получения фрагмента пролекарства. В некоторых вариантах реализации фрагмент пролекарства является таким, как описано выше.

[0122] В дополнительных или дальнейших вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, метаболизируются при введении в организм, нуждающийся в этом, с образованием метаболита, который затем используется для достижения желаемого эффекта, включая желаемый терапевтический эффект.

[0123] «Метаболит» соединения, раскрытого в настоящем документе, представляет собой производное такого соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин

«активный метаболит» относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Используемый в настоящем документе термин «метаболизмуется» относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется в организме. Таким образом, ферменты могут вызывать специфические структурные изменения в соединении. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, раскрытых в настоящем документе, необязательно идентифицируют либо путем введения соединений реципиенту и анализа образцов тканей реципиента, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений.

Синтез соединений

[0124] Соединения формул (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA) и/или (XIIB), описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием стандартных способов синтеза или с использованием способов, известных в данной области, в сочетании со способами, описанными в настоящем документе.

[0125] Если не указано иное, используют обычные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химию белка, биохимии, технологий рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[0126] Соединения получают с использованием стандартных методов органической химии, таких как описанные, например, в March's Advanced Organic Chemistry, 6^{-е} издание, John Wiley and Sons, Inc. Могут быть использованы альтернативные условия реакций для описанных в настоящем документе синтетических превращений, такие как изменение растворителя, температуры реакции, времени реакции, а также различные химические реагенты и другие условия реакции.

[0127] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе соединения синтезируют, как показано на приведенных схемах и примерах.

Определенная терминология

[0128] Если не указано иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, имеют определения, данные ниже. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Заголовки разделов в настоящем документе предназначены исключительно для

структурирования и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект изобретения.

[0129] Используемый в настоящем документе C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x .

Исключительно в качестве примера, группа, обозначенная как « C_1-C_4 », указывает, что в фрагменте имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, исключительно в качестве примера, « C_1-C_4 алкил» означает, что в алкильной группе имеется от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила.

[0130] «Алкильная» группа относится к алифатической углеводородной группе.

Алкильная группа имеет разветвленную или прямую цепь. В некоторых вариантах реализации «алкильная» группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, т.е.

C_1-C_{10} алкил. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 10», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 10 атомов углерода» означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает случаи использования термина «алкил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах реализации алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В одном аспекте алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. Типичные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил или гексил.

[0131] Группа «алкилен» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из указанных выше одновалентных алкильных групп может представлять собой алкилен за счет отщепления второго атома водорода от алкила. В некоторых вариантах реализации алкилен представляет собой C_1-C_6 алкилен. В других вариантах реализации алкилен представляет собой C_1-C_4 алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т.п.

[0132] Термин «алкенил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. В одном варианте реализации алкенильная группа имеет формулу $-C(R)=CR_2$, где R относится к остальным частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах реализации R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры

алкенильной группы включают $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

[0133] Термин «алкинил» относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. В одном варианте реализации алкенильная группа имеет формулу $-\text{C}\equiv\text{CR}$, где R относится к остальным частям алкинильной группы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

[0134] Группа «алкокси» относится к (алкил)О-группе, где алкил имеет значение, определенное в настоящем документе.

[0135] Термин «алкиламин» относится к $-\text{NH}(\text{алкил})$ или $-\text{N}(\text{алкил})_2$.

[0136] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2$ π -электронов, где n представляет собой целое число. Термин «ароматический» включает как карбоциклические арильные («арил», например, фенил), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами, которые имеют общие смежные пары атомов углерода).

[0137] Термин «карбоциклический» или «карбоцикл» относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие основу кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, этот термин отличает карбоциклические кольца от «гетероциклических» колец или «гетероциклов», в которых основная цепь кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В некоторых вариантах реализации оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими.

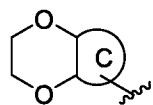
[0138] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо, представляет собой атом углерода. В одном аспекте арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В зависимости от строения арильная группа является монарадикалом или бирадикалом (т.е. ариленовой группой).

[0139] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому неароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. Циклоалкил может

быть насыщенным или частично насыщенным. В некоторых вариантах реализации циклоалкилы представляют собой спироциклические или мостиковые соединения. В некоторых вариантах реализации циклоалкилы необязательно конденсированы с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится на атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов в кольце. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы выбирают из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, цикlopентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклооктила, спиро[2.2]пентила, норборнила и бицикло[1.1.1]пентила, бицикло[3.3.0]октана, бицикло[4.3.0]нонана, цис-декалина, транс-декалина, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.2]нонана и бицикло[3.3.2]декана, адамантила, норборнила и декалинила. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C₃-C₆циклоалкил.

[0140] «Циклоалкилен» относится к -циклоалкилу-, т.е. циклоалкильному кольцу, как определено в настоящем документе, которое связано с двумя группами.

[0141] «1,4-диоксанильное кольцо, конденсированное с кольцом C» относится к



[0142] «Дейтероалкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, в которой по меньшей мере один H заменен изотопом водорода, т.е. дейтерием (²H) или тритием (³H).

[0143] «Дейтероалкокси» относится к алкоксигруппе, как определено в настоящем документе, в которой по меньшей мере один H заменен изотопом водорода, т.е. дейтерием (²H) или тритием (³H).

[0144] Термин «галоген» или, альтернативно, «галоген» или «галогенид» означает фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах реализации галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

[0145] Термин «фторалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменены атомом фтора. В одном аспекте фторалкил представляет собой C₁-C₆фторалкил.

[0146] «Фторалкокси» относится к алкоксигруппе, как определено в настоящем документе, в которой по меньшей мере один H заменен атомом фтора.

[0147] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-, серы или их комбинаций). Гетероалкил присоединен к

остальной части молекулы через атом углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C₁-C₆гетероалкил.

[0148] Примерами таких гетероалкилов являются, например, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ и -CH₂SCH₃.

[0149] Термин «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарильные) и гетероциклоалкильным кольцам (также известным как гетероалициклические группы), содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце (кольцах), где каждый гетероатом в кольце (кольцах) выбирают из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что любое кольцо не содержит двух смежных атомов O или S.

Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, а ароматические гетероциклические группы включают кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы либо С-присоединены (или С-связаны), либо N-присоединены, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и

пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола, включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба присоединены к *N*) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все присоединены к *C*). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одной или двумя оксогруппами (=O), такими как пирролидин-2-он. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В некоторых вариантах реализации оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими. Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к арильной группе, которая включает один или более гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают моноциклические гетероарилы и бициклические гетероарилы. Моноциклические гетероарилы включают пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазинил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Бициклические гетероарилы включают индолизин, индол, бензофуран, бензотиофен, индазол, бензимидазол, пурин, хинолизин, хинолин, изохинолин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин, 1,8-нафтиридин и птеридин. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 1-4 атом N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой C₁-C₉гетероарил. В некоторых вариантах реализации моноциклический гетероарил представляет собой C₁-C₅гетероарил. В некоторых вариантах реализации моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации бициклический гетероарил представляет собой C₆-C₉гетероарил.

[0150] «Гетероциклоалкильная» или «гетероалициклическая» группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил конденсирован с арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил представляет собой оксазолидинонил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, пиперидин-2-онил, пирролидин-2,5-дитионил, пирролидин-2,5-дионил, пирролидинонил, имидазолидинил,

имидазолидин-2-онил или тиазолидин-2-онил. В некоторых вариантах реализации атом серы в гетероциклоалкиле не окислен. Термин гетероалициклический также включает все кольцевые формы углеводов, включая моносахариды, дисахариды и олигосахариды, но не ограничиваясь ими. В одном аспекте гетероциклоалкил представляет собой C₂-C₁₀гетероциклоалкил. В другом аспекте гетероциклоалкил представляет собой C₄-C₁₀гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

[0151] Термин «связь» или «простая связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры. В одном аспекте, когда группа, описанная в настоящем документе, представляет собой связь, указанная группа отсутствует, что позволяет образовать связь между оставшимися идентифицированными группами.

[0152] Термин «фрагмент» относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто представляют собой распознаваемые химические объекты, встроенные в молекулу или присоединенные к ней.

[0153] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что упомянутая группа необязательно замещена одной или более дополнительными группами, отдельно и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(алкил), -S(=O)₂N(алкил)₂, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых других вариантах реализации необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄алкил), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄алкил), -C(=O)N(C₁-C₄алкил)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄алкил), -S(=O)₂N(C₁-C₄алкил)₂, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, -SC₁-C₄алкила, -S(=O)C₁-C₄алкила и -S(=O)₂C₁-C₄алкила. В некоторых вариантах реализации необязательные заместители независимо выбирают из галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ и -OCF₃. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной или двумя предшествующими группами. В некоторых вариантах реализации необязательный заместитель у алифатического атома углерода (ациклического или циклического) включает оксо (=O).

[0154] Термин «приемлемый» по отношению к составу, композиции или ингредиенту, как он используется в настоящем документе, означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья субъекта, проходящего лечение.

[0155] Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает взаимодействие с мишенью прямо или косвенно, чтобы изменить активность мишени, включая, исключительно в качестве примера, усиление активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или увеличение активности мишени. В некоторых вариантах реализации «модулировать» означает взаимодействовать с мишенью прямо или косвенно, чтобы уменьшить или ингибировать активность рецептора.

[0156] Используемый в настоящем документе термин «модулятор» относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействия агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста или их комбинации. В некоторых вариантах реализации модулятор представляет собой антагонист. Антагонисты рецепторов являются ингибиторами активности рецепторов. Антагонисты имитируют лиганды, которые связываются с рецептором и предотвращают активацию рецептора естественным лигандом.

Предотвращение активации может иметь много эффектов. Если естественный агонист, связывающийся с рецептором, приводит к усилению клеточной функции, то антагонист, который связывается и блокирует этот рецептор, ослабляет эту функцию.

[0157] Термины «вводить», «введение» и т.п., используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральный путь введения, интрадуоденальный путь введения, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области знакомы с методами введения, которые можно использовать с соединениями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[0158] Термины «совместное введение» и подобные, используемые в настоящем документе, предназначены для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводятся одним и тем же или другим путем введения или в одно и то же или в разное время.

[0159] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Результат включает уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как раскрыто в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания.

Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае необязательно определяют с использованием таких методов, как исследование с повышением дозы.

[0160] Термины «усиливать» или «усиление», используемые в настоящем документе, означают увеличение или продление либо эффективности, либо продолжительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления действия терапевтических агентов термин «усиление» относится к способности увеличивать или продлевать либо эффективность, либо продолжительность действия других терапевтических агентов на систему. «Повышающе-эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

[0161] Термины «набор» и «изделие» используются как синонимы.

[0162] Термин «субъект» или «пациент» включает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, любого члена класса млекопитающих: человека, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и другие виды приматов и обезьян; сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторные животные, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. В одном аспекте млекопитающее представляет собой человека.

[0163] Термины «лечить» или «лечение», используемые в настоящем документе, включают облегчение, ослабление или улучшение по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния профилактическим и/или терапевтическим путем.

Фармацевтические композиции

[0164] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, составляют фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют обычным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, применяемые в фармацевтике. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 1975; Liberman, HA и Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System, седьмое изд. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[0165] В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе соединения вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в настоящем документе, может осуществляться любым способом, который обеспечивает доставку соединений к месту действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, доставку энтеральным путем (в том числе через пероральный, желудочный или дуоденальный зонд, ректальные суппозитории и ректальные клизмы), парентеральные пути (инъекции или инфузии, включая внутриартериальные, внутрисердечные, внутрикожные, интрадуоденальные, интрамедуллярные, внутримышечные, внутрикостные, внутрибрюшинные, подбололочные, внутрисосудистые, внутривенные, интравитреальные, эпидуральные и подкожные), ингаляционное, чрескожное, чресслизистое, подъязычное, трансбуккальное и местное (включая на кожное, кожное, через клизму, глазные капли, ушные капли, интраназальное, вагинальное) введение, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Исключительно в качестве примера, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить местно в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местного вливания во время операции, местного применения, такого как кремы или мази, инъекции, катетер или имплантат. Введение также может осуществляться прямой инъекцией в пораженную ткань или орган.

[0166] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного

ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах реализации активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

[0167] Фармацевтические композиции, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, полученные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, полученные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, инертными разбавителями или смазывающими веществами, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки имеют покрытие или насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны находиться в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах реализации добавляют стабилизаторы. Ядра драже обеспечены с подходящими покрытиями. Для этой задачи можно применять концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия таблеток или драже для идентификации или описания разных комбинаций доз активного соединения.

[0168] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции готовят для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или многодозовых контейнерах,

с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать рецептурные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Композиции могут быть представлены в одноразовых или многодозовых контейнерах, например, в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошка или в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, физиологического раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед употреблением. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного применения можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

[0169] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные растворы для инъекций активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, придающие препарату изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или несущие среды включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, увеличивающие вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензии могут также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, что позволяет приготовить высококонцентрированные растворы.

[0170] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, особо упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, в отношении рассматриваемого типа состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать вкусоароматические агенты.

Способы лечения

[0171] Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, применимы для модулирования каннабиноидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации каннабиноидный рецептор, модулируемый настоящими соединениями и способами, представляет собой каннабиноидный рецептор 2 (CB₂R).

[0172] В настоящем документе представлены модуляторы CB₂R, которые применимы для лечения одного или более заболеваний или нарушений, которые связаны с активностью CB₂R или при которых может быть полезно модулирование CB₂R.

[0173] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе описаны способы лечения заболевания или нарушения, при этом заболевание или нарушение представляет собой рак, гиперпролиферативное заболевание, аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание.

[0174] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ модулирования активности каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

[0175] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, опосредованного действием каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R), причем указанный способ включает введение млекопитающему соединения, описанного в настоящем документе, или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

[0176] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему селективного модулятора каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R). В некоторых вариантах реализации селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой селективный антагонист каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R). В некоторых вариантах реализации селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой селективный обратный агонист каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R).

[0177] В некоторых вариантах реализации селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.

[0178] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему антагониста CB₂R или обратного агониста CB₂R. В некоторых вариантах реализации указанный антагонист CB₂R или обратный агонист CB₂R представляет собой описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.

[0179] В некоторых вариантах реализации указанный антагонист CB₂R или обратный агонист CB₂R представляет собой 5-(4-хлор-3-метилфенил)-1-[(4-метилфенил)метил]-N-

[(1S,2S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид (SR144528), [6-йод-2-метил-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-индол-3-ил](4-метоксифенил)метанон (AM630) или N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-1,2-дигидро-7-метокси-2-оксо-8-(пентилокси)-3-хинолинкарбоксамид (JTE 907), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.

[0180] В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации рак представляет собой солидную опухоль.

[0181] В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак молочной железы, рак эндометрия, рак сердца, рак почки, рак легкого, рак печени, рак матки, рак крови и лимфатических сосудов, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной железы или рак кожи.

[0182] В некоторых или в любых из предыдущих вариантов реализации рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки или рак легкого.

[0183] В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.

[0184] В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации способы включают введение млекопитающему по меньшей мере одной дополнительной терапии.

[0185] В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации способы включают введение млекопитающему по меньшей мере одного ингибитора иммунных контрольных точек. В некоторых или любых из предыдущих вариантов реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агент против PD-1 или агент против PD-L1. В некоторых или в любом из предыдущих вариантов реализации агент против PD-1 или агент против PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, лабролизумаб, авелумаб, дурвалумаб или атезолизумаб.

[0186] В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека.

Агенты против PD-1/против PD-L1

[0187] В некоторых вариантах реализации описанное в настоящем документе соединение (т.е. антагонист или обратный агонист CB₂R) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с ингибитором иммунных контрольных точек. Ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, агенты/ингибиторы против PD-1, против PD-L1 или против лиганда 2 белка запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L2). В некоторых вариантах реализации ингибиторы иммунных

контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, антитела против PD-1, против PD-L1 или против лиганда 2 белка 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L2).

[0188] Используемый в настоящем документе термин «PD-1» или «PD1» относится к рецептору запрограммированной гибели 1 (PD-1). Другие названия включают белок 1 запрограммированной гибели клеток и CD279 (кластер дифференцировки 279). PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации нацеливание на PD-1 восстанавливает иммунную функцию в микроокружении опухоли.

[0189] Используемый в настоящем документе термин «PD-L1» или «PDL1» относится к лиганду 1 запрограммированной гибели (PD-L1).

[0190] Используемый в настоящем документе термин «PD-L2» или «PDL2» относится к лиганду 2 запрограммированной гибели (PD-L2).

[0191] В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 или против PDL-1 представляет собой антитело, пептид, малую молекулу или нуклеиновую кислоту.

[0192] В некоторых вариантах реализации описанное в настоящем документе соединение (т.е. антагонист или обратный агонист CB₂R) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с агентом против PD-1 или против PD-L1. В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 представляет собой антитело против PD-1. В некоторых вариантах реализации агент против PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0193] В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 для применения в комбинации с описанным в настоящем документе соединением (т.е. антагонистом или обратным агонистом CB₂R) или его фармацевтически приемлемой солью представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, авелумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CSIOOI, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104 или GLS-010, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, STI-1110, mDX-400, Спартализумаб (PDR001), Камрелизумаб (SHR1210), Синтилимаб (IBI308), Тислелизумаб (BGB-A317), Торипалимаб (JS 001), Достарлимаб (TSR-042, WBP-285), INCMGA00012 (MGA012), AMP-224 или AMP-514 (MEDI0680).

[0194] В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 представляет собой антитело против PD-1.

[0195] «Антитело против PD-1» относится к антителу, направленному против белка запрограммированной гибели 1 (PD1). В некоторых вариантах реализации антитело против PD-1 связывается с эпитопом PD-1, который блокирует связывание PD-1 с любым

одним или более его предполагаемыми лигандами. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 связывается с эпитопом белка PD-1, который блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2.

[0196] Типичные антитела против PD-1 включают, но не ограничиваются ими: ниволумаб/MDX-1106/BMS-9300/ONO1152, полностью человеческое моноклональное антитело IgG4 против PD-1; пидилизумаб (MDV9300/CT-011), гуманизированное моноклональное антитело IgG1; пембролизумаб (МК-3475/пембролизумаб/ламбролизумаб), гуманизированное моноклональное антитело IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) и атезолизумаб.

[0197] В некоторых вариантах реализации антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), пембролизумаб (KEYTRUDA®, Merck), цемиплимаб (Libtayo), лабролизумаб (Merck) или BGB-A317.

[0198] В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой антитело, описанное в патентах США №№ 7029674, 7488802, 7521051, 8008449, 8354509, 8617546, 8709417 или WO2014/179664.

[0199] Используемые в настоящем документе термины «антитело» и «антитела» включают все типы иммуноглобулинов, включая IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, или их фрагменты, которые могут подходить для медицинского применения, раскрытого в настоящем документе. Антитела могут быть моноклональными или поликлональными и могут иметь происхождение от любого вида, включая, например, мышинные, крысиные, кроличьи, лошадиные или человеческие. Фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с белком или эпитопом, например, PD-L1 или PD-1, связываемым антителом, используемым в настоящем изобретении, входят в объем термина «антитело». Антитела могут быть химерными или гуманизированными, особенно когда их используют в терапевтических целях. Антитела и фрагменты антител могут быть получены или приготовлены с использованием различных способов.

[0200] В некоторых вариантах реализации агент против PD-1 для применения в комбинации с соединением, описанным в настоящем документе (т.е. антагонистом или обратным агонистом CB₂R), или его фармацевтически приемлемой солью представляет собой атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, BMS-936559, KN035, CK-301 (Checkpoint Therapeutics), AUNP12, CA-170 (Aurigene/Curis), MEDI4736, MSB0010718C, MDX 1105-01 и BMS-986189.

[0201] В некоторых вариантах реализации агент против PD-L1 представляет собой антитело против PD-L1.

[0202] «Антитело против PD-L1» относится к антителу, направленному против лиганда запрограммированной гибели 1 (PD-L1).

[0203] Антитела против PD-L1 для применения в комбинации с описанным в настоящем документе соединением (т.е. антагонистом или обратным агонистом CB₂R) или его фармацевтически приемлемой солью включают: авелумаб; BMS-936559, полностью человеческое антитело IgG4; атезолизумаб (MPDL3280A/RG-7446), человеческое моноклональное антитело; MEDI4736; MSB0010718C и MDX 1105-01.

[0204] В некоторых вариантах реализации антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб (Bavencio®, Merck KGaA/Pfizer), дурвалумаб (AstraZeneca) и атезолизумаб (TECENTRIQ®, Roche).

[0205] Дополнительные иллюстративные антитела включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в патентах США № 8217149, 8383796, 8552154 и 8617546.

[0206] Пептидные агенты против PD-1/PD-L1 включают AUNP12 (29-членный пептид от Aurigene и Laboratoires Pierre Fabre), CA-170 (Aurigene/Curis), BMS-986189 (макроциклический пептид от BMS).

[0207] Низкомолекулярные агенты против PD-1/PD-L1 включают агенты, описанные в WO/2020/086556, WO/2020/014643, WO/2019/204609, WO/2019/160882, WO/2018/195321, WO2018026971, US20180044329, US20180044305, US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, WO2017192961, WO2017112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511, WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894 и WO2016142833. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный агент против PD-1/PD-L1 представляет собой GS-4224. В некоторых вариантах реализации GS-4224 вводят в дозе от примерно 400 мг до примерно 1000 мг.

Режимы введения доз и лечения

[0208] В одном варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль применяют для приготовления лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний у млекопитающих, при которых может быть полезно ингибирование или снижение активности CB₂R. Способы лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций,

содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах указанному млекопитающему.

[0209] В некоторых вариантах реализации композиции, содержащие соединение (соединения), описанное в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При определенных терапевтических применениях композиции вводят млекопитающему, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья млекопитающего, массы тела и ответа на лекарственные препараты, а также заключения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включающими, но не ограничиваясь ими, повышение дозы и/или клиническое исследование диапазона доз.

[0210] В профилактических целях композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят млекопитающему, которое предрасположено к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвержено этому риску. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья млекопитающего, его массы тела и т.п. При применении у млекопитающих эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или патологического состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья млекопитающего и реакции на лекарственные препараты, а также заключения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом заболевания, подвергаемого лечению, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возвращения симптомов заболевания или состояния.

[0211] В некоторых вариантах реализации, когда состояние млекопитающего не улучшается, по усмотрению лечащего врача введение соединений осуществляют хронически, то есть в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение всей жизни млекопитающего, для того, чтобы улучшить или иным образом

контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния
млекопитающего.

[0212] В некоторых вариантах реализации, когда состояние млекопитающего действительно улучшается, дозу вводимого лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (т.е. «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах реализации продолжительность перерыва в приеме лекарственного средства составляет от 2 дней до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время лекарственного отпуска осуществляется, исключительно в качестве примера, на 10–100 %, в том числе исключительно в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[0213] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Далее, в конкретных вариантах реализации дозировку или частоту введения, или и то, и другое, уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние при заболевании, нарушении или состоянии. Однако в некоторых вариантах реализации млекопитающему требуется интермиттирующая терапия на длительной основе при любом повторении симптомов.

[0214] Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, особенности (например, масса тела, пол) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными со случаем, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или реципиента, подвергаемого лечению.

[0215] В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне от 0,01 мг до 5000 мг в сутки. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в сутки. В одном варианте реализации желаемая доза обычно представлена в виде разовой дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более частей дозы в сутки.

[0216] В одном варианте реализации суточные дозы, подходящие для описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах реализации суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше,

чем диапазоны, указанные в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных, касающихся индивидуального режима лечения. В различных вариантах реализации суточные и однократные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных включая, но не ограничиваясь ими, активность применяемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности индивидуального субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и заключение практикующего специалиста.

[0217] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD_{50} и ED_{50} . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и выражается как соотношение LD_{50}/ED_{50} . В конкретных вариантах реализации данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, используются для определения терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах реализации суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, который включает ED_{50} с минимальной токсичностью. В определенных вариантах реализации диапазон суточных дозировок и/или количество стандартной дозы варьируется в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и пути введения.

[0218] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводят млекопитающему; и/или (b) перорально вводят млекопитающему; и/или (c) внутривенно вводят млекопитающему; и/или (d) вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (e) местно вводят млекопитающему; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[0219] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводят один раз в сутки; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одних суток.

[0220] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты реализации, включающие многократное введение эффективного количества соединения,

включая дополнительные варианты реализации, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят млекопитающему каждые 12 часов; (v) соединение вводят млекопитающему каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах реализации способ включает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании лекарственных каникул возобновляют введение доз соединения. В одном варианте реализации продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

[0221] В некоторых случаях целесообразно вводить по меньшей мере одно описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более противораковых агентов.

[0222] В одном варианте реализации терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений повышается при введении адъюванта (т.е. адъювант сам по себе оказывает минимальное терапевтическое действие, но в сочетании с другим терапевтическим агентом общий терапевтический эффект для пациента усиливается). Или, в некоторых вариантах реализации, польза, получаемая пациентом, увеличивается при введении одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим агентом (который также включает терапевтическую схему), который также имеет терапевтическую пользу.

[0223] В одном конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, при этом соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подвергаемого лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

[0224] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, которое подвергается лечению, общая польза, которую получает пациент, заключается просто в добавлении двух терапевтических агентов, или пациент получает синергетическую пользу.

[0225] В некоторых вариантах реализации различные терапевтически эффективные дозы соединений, раскрытых в настоящем документе, будут использоваться при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными агентами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, адъювант или тому подобное. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, охватывают использование метрономного введения доз, т.е. более частое введение более низких доз для сведения к минимуму токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах реализации схема комбинированного лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли начинается до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента в течение лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Она также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время, чтобы облегчить клиническое ведение пациента.

[0226] Понимают, что режим введения доз для лечения, предотвращения или облегчения заболевания (заболеваний), от которого требуется облегчение, модифицируется в соответствии с различными факторами (например, заболеванием или нарушением, которым страдает субъект; возрастом, массой тела, полом, диетой и медицинским состоянием субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемый режим введения доз варьируется и, в некоторых вариантах реализации, отличается от режимов введения доз, изложенных в настоящем документе.

[0227] Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа применяемого совместного лекарственного средства, конкретного применяемого лекарственного средства, заболевания или состояния, которое подвергается лечению, и т.д. В дополнительных вариантах реализации при совместном введении с одним или более другими

терапевтическими агентами соединение, представленное в настоящем документе, вводят либо одновременно с одним или более другими терапевтическими агентами, либо последовательно.

[0228] При комбинированной терапии несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из описанных в настоящем документе соединений) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, несколько терапевтических агентов предоставляются, исключительно в качестве примера, в одной унифицированной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

[0229] Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированную терапию вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, используются в качестве профилактического средства и непрерывно вводятся субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте реализации соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят как можно скорее после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах реализации продолжительность, необходимая для лечения, варьируется, и продолжительность лечения регулируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, в конкретных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или состав, содержащий указанное соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от примерно 1 месяца до примерно 5 лет.

[0230] В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, моноклональными антителами или их комбинациями.

[0231] Химиотерапия включает применение противораковых агентов.

[0232] В дополнение к антагонистам или обратным агонистам CB₂R, описанным выше, следующие антагонисты или обратные агонисты CB₂R рассматриваются в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, для применения при лечении рака: 5-(4-хлор-3-метилфенил)-1-[(4-метилфенил)метил]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид (SR144528), [6-йод-2-

метил-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-индол-3-ил](4-метоксифенил)метанон (AM630) или N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-1,2-дигидро-7-метокси-2-оксо-8-(пентилокси)-3-хинолинкарбоксамид (JTE 907) или любой из антагонистов CB₂R или обратных агонистов, описанных в V. Lucchesi et al., J. Med. Chem. 2014, 57, 8777–8791.

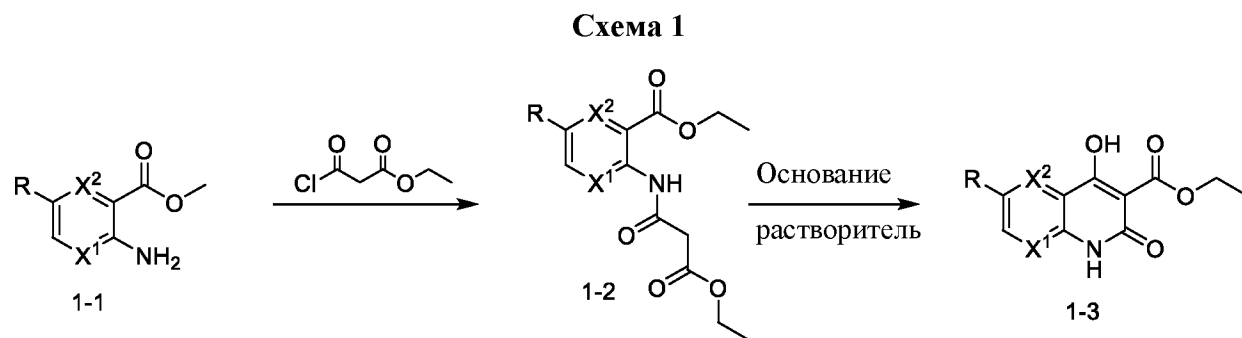
Сокращения

CAN	Ацетонитрил
CDCl ₃	Хлороформ, дейтерированный
ДХМ	Дихлорметан
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамид
DMA	Диметилацетамид
ДИЭА	Диизопропилэтиламин
ЭА или EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Часы
HATU	3-оксидгексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния
MeOH	Метанол
NaOMe	Метоксид натрия
ПЭ	Петролейный эфир
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0)
Rt	Время удерживания
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТЗР	Ангидрид пропанфосфоновой кислоты

Общие способы синтеза

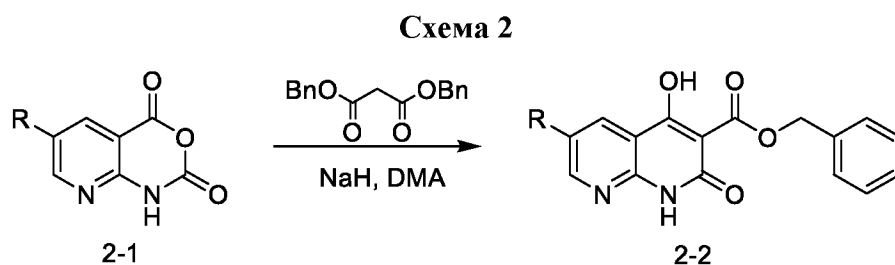
[0233] Соединения Формулы (I) и/или (X) получают, как описано на приведенных ниже схемах.

[0234] На Схеме 1 показан вариант получения соединений Формулы (I) и/или Формулы (X).



[0235] Начиная с соединения 1-1, где X^1 и X^2 имеют значения, указанные в настоящем документе, а R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу или любую другую подходящую уходящую группу, реакция с этил-3-хлор-3-оксoproпаноатом позволяет получить соединение 1-2, которое можно циклизовать в присутствии основания и протонного растворителя с получением соединения 1-3, которое можно превратить в соединения Формулы (I) и/или Формулы (X). Примеры подходящих оснований для циклизации включают метоксид натрия, этоксид натрия и т.п. Подходящие растворители включают метанол, этанол и т.п.

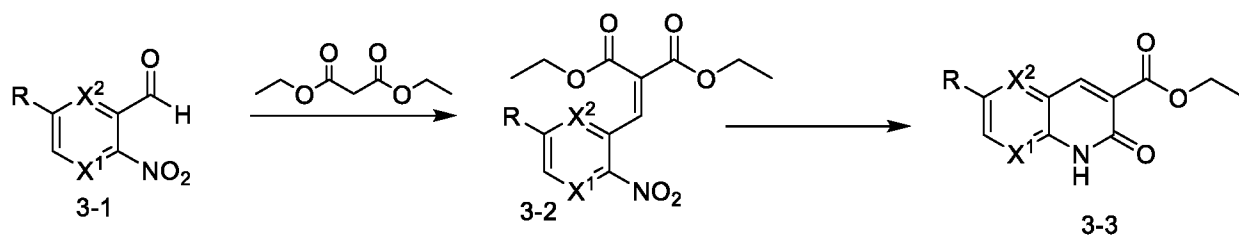
[0236] На схеме 2 показан дополнительный вариант получения соединений Формулы (I) и/или Формулы (X).



[0237] Начиная с соединения 2-1, где R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу, или любую другую подходящую уходящую группу, реакция с дибензилмалонатом позволяет получить соединение 2-2, которое можно превратить в соединения Формулы (I) и/или Формулы (X).

[0238] На Схеме 3 показан вариант получения соединений Формулы (X).

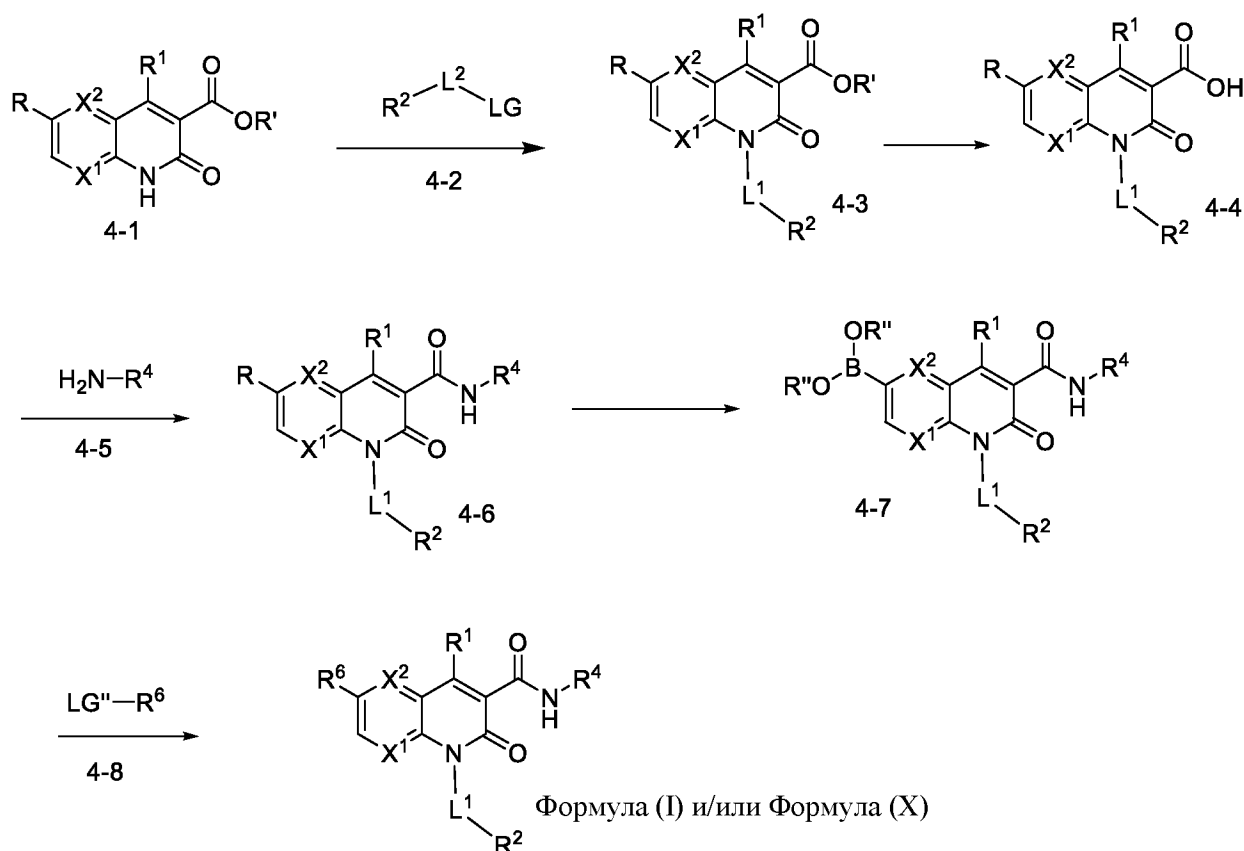
Схема 3



[0239] Начиная с соединения 3-1, где X^1 и X^2 имеют значения, указанные в настоящем документе, а R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу или любую другую подходящую уходящую группу, проводят реакцию с диэтилмалонатом в присутствии основания (например, пиперидина) с получением соединения 3-2, которое можно подвергнуть циклизации в присутствии металла (например, Fe) и кислоты (например, уксусной кислоты) с получением соединения 3-3, которое можно превратить в соединения Формулы (X).

[0240] На Схеме 4 показан вариант реализации, в котором R^1 представляет собой H или OH, а соединения 1-3 и/или 2-3, и/или 3-3, показанные выше (в совокупности обобщенных как соединение 4-1), можно превратить в соединения Формулы (I) и/или Формулы (X).

Схема 4

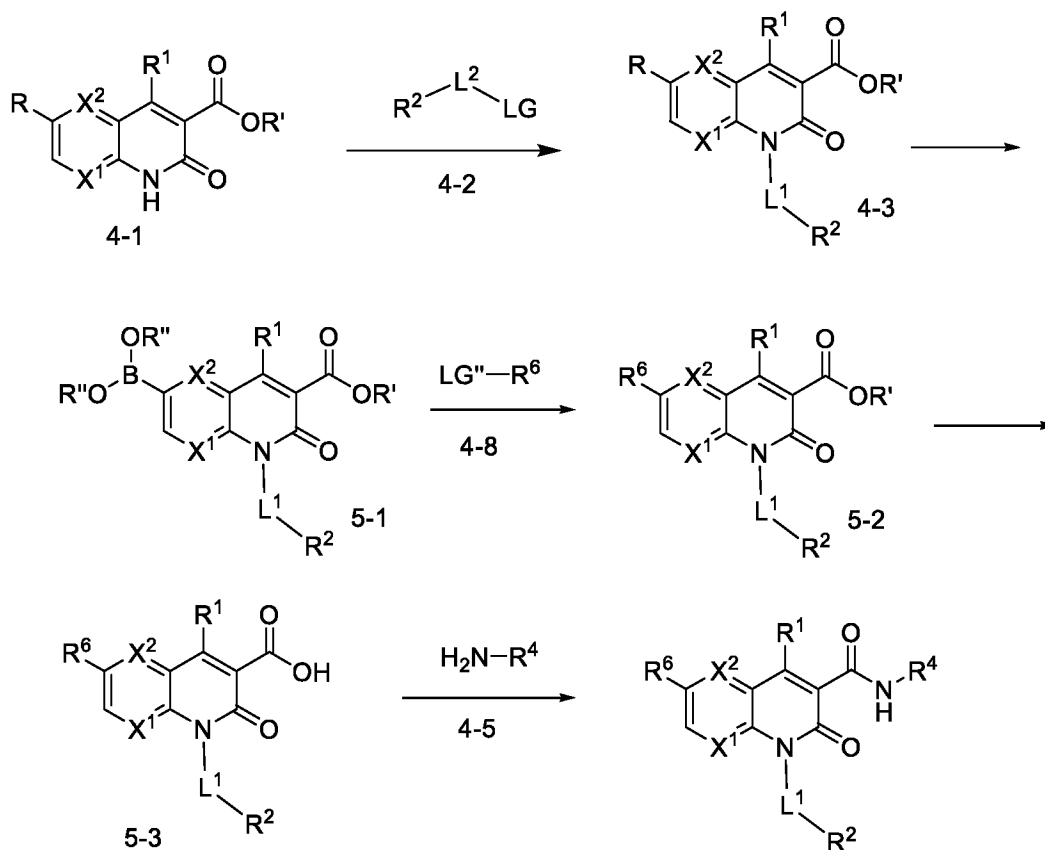


[0241] Начиная с соединения 1-3 или 2-3, или 3-3, в совокупности обобщенных как соединение 4-1, где X^1 и X^2 имеют значения, указанные в настоящем документе, а R

может представлять собой Н, галоген или трифлатную группу, или любую другую подходящую уходящую группу, и R' представляет собой C₁-C₃ алкил или бензил, проводят реакцию соединения 4-1 с соединением 4-2 с получением соединения 4-3. Для этой реакции можно использовать любое подходящее основание (например, K₂CO₃, Cs₂CO₃). R² в соединении 4-2 является таким, как определено в настоящем документе, и LG может представлять собой любую подходящую уходящую группу (например, галоген). Сложный эфир в соединении 4-3 гидролизуют с получением соединения 4-4. Сочетание соединения 4-4 с соединением 4-5 в любых подходящих условиях амидного сочетания (например, HATU, EDCI) позволяет получить соединение 4-6. R⁴ в соединении 4-5 является таким, как определено в настоящем документе. Соединение 4-6 превращают в соединение 4-7 с использованием любого подходящего борилирующего агента. Каждый R'' в соединении 4-7 независимо представляет собой Н, C₁-C₃ алкил или фенил, или два R'' вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют диоксаборолановое кольцо. Соединение 4-7 сочетают с подходящим соединением 4-8 с получением соединений Формулы (I) или Формулы (X). В соединении 4-8 R⁶ является таким, как определено в настоящем документе, и LG'' представляет собой любую подходящую уходящую группу (например, галоген). Реакция сочетания между соединениями 4-7 и 4-8 может быть опосредована любым подходящим палладиевым катализатором или любым другим подобным металлоорганическим методом сочетания, известным специалистам в данной области.

[0242] На схеме 5 показан вариант реализации, в котором R¹ представляет собой Н или ОН, а соединения 1-3 и/или 2-3, и/или 3-3, показанные выше (в совокупности обобщенные как соединение 4-1), можно превратить в соединения Формулы (I) и/или Формулы (X).

Схема 5



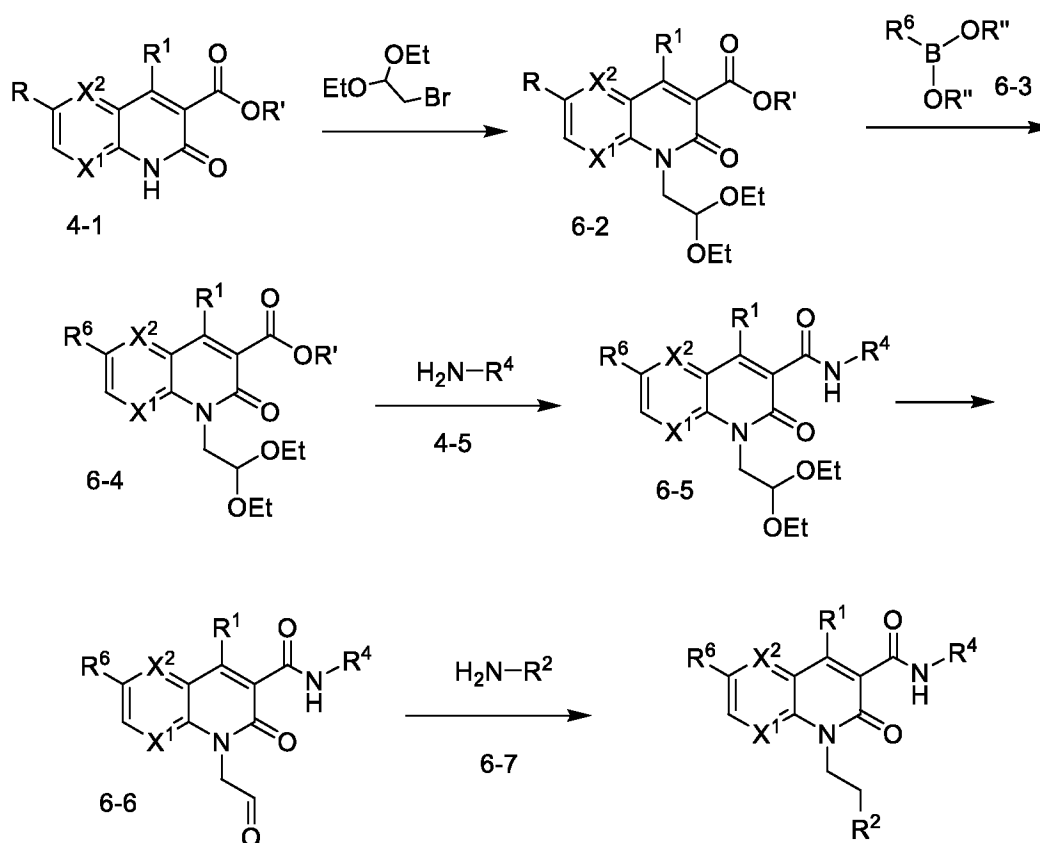
Формула (I) и/или Формула (X)

[0243] Начиная с соединения 1-3 или 2-3, или 3-3, в совокупности обобщенных как соединение 4-1, где X^1 и X^2 имеют значения, указанные в настоящем документе, а R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу, или любую другую подходящую уходящую группу, и R' представляет собой C_1 - C_3 алкил или бензил, проводят реакцию соединения 4-1 с соединением 4-2 с получением соединения 4-3. Для этой реакции можно использовать любое подходящее основание (например, K_2CO_3 , Cs_2CO_3). R^2 в соединении 4-2 является таким, как определено в настоящем документе, и LG может представлять собой любую подходящую уходящую группу (например, галоген). Соединение 4-3 превращают в соединение 5-1 с использованием любого подходящего борилирующего агента. Каждый R'' в соединении 5-1 независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или фенил, или два R'' вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют диоксaborолановое кольцо. Соединение 5-1 сочетают с подходящим соединением 4-8 с получением соединения 5-2. Реакция сочетания между соединениями 5-1 и 4-8 может быть опосредована любым подходящим палладиевым катализатором или любым другим подобным металлоорганическим методом сочетания, известным специалистам в данной области. В соединении 4-8 R^6 является таким, как определено в настоящем документе, и LG'' представляет собой любую подходящую уходящую группу

(например, галоген). Сложный эфир в соединении 5-2 гидролизуют с получением соединения 5-3. Соединение 5-3 связывают с соединением 4-5 в любых подходящих условиях амидного сочетания (например, HATU, EDCI) с получением соединений Формулы (I) и/или Формулы (X).

[0244] На Схеме 6 показан вариант реализации, в котором R¹ представляет собой H или OH, а соединения 1-3 и/или 2-3, и/или 3-3, показанные выше (в совокупности обобщенные как соединение 4-1), могут быть преобразованы в соединения Формулы (I) и/или Формулы (X).

Схема 6

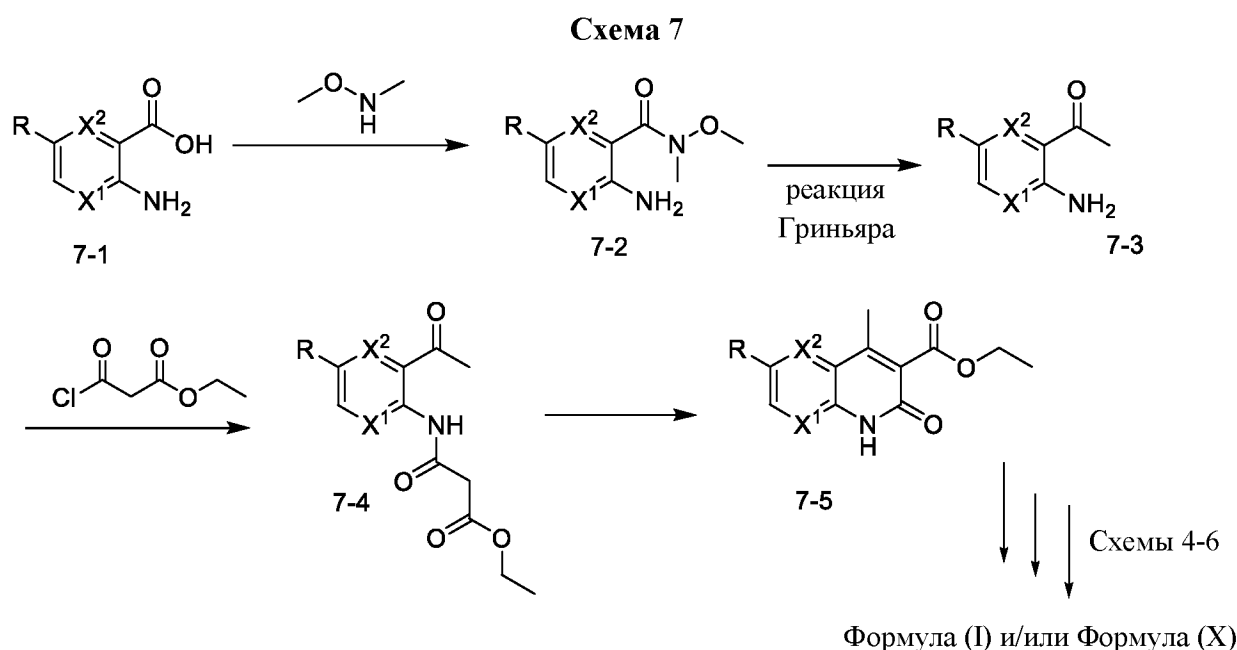


Формула (I) и/или Формула (X)

[0245] Начиная с соединения 1-3 или 2-3, или 3-3, в совокупности обобщенных как соединения 4-1, где X¹ и X² являются такими, как определено в настоящем документе, а R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу, или любую другую подходящую уходящую группу, и R' представляет собой C₁-C₃ алкил или бензил, проводят реакцию с 2-бром-1,1-диэтоксиэтаном с получением соединения 6-2. Соединение 6-2 сочетают с боронатом 6-3 с получением соединения 6-4. В соединении 6-3 R⁶ является таким, как определено в настоящем документе. В соединении 6-3 каждый R'' независимо представляет собой H, C₁-C₃ алкил или фенил, или два R'' вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют диоксaborолановое кольцо. Реакция сочетания между

соединениями 6-2 и 6-3 может быть опосредована любым подходящим палладиевым катализатором или любым другим подобным металлоорганическим способом сочетания, известным специалистам в данной области. Соединение 6-4 превращают в амид 6-5 посредством реакции с соединением 4-5, где R^4 является таким, как определено в настоящем документе. Кеталь в соединении 6-5 гидролизуют в кислых условиях (например, HCl) с получением альдегида 6-6, который аминируют соединением 6-7 с получением соединений Формулы (I) и/или (X). R^2 в соединении 6-7 является таким, как определено в настоящем документе.

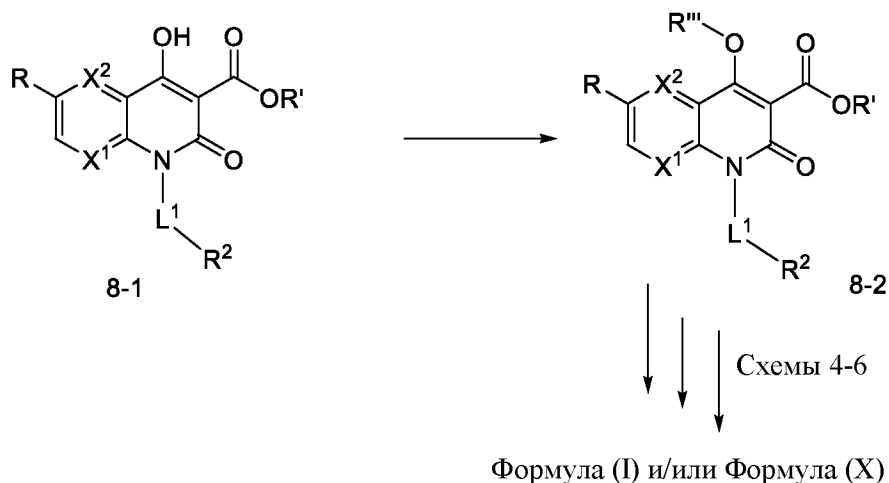
[0246] На Схеме 7 показан вариант получения соединений Формулы (I) и/или (X), где R^1 представляет собой алкил.



[0247] Начиная с соединения 7-1, где X^1 и X^2 являются такими, как определено в настоящем документе, и R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу или любую другую подходящую уходящую группу, реакция преобразования в амид Вайнреба позволяет получить соединение 7-2. Реакция с подходящим реагентом Гриньяра позволяет получить соединение 7-3, которое превращают в соединение 7-4 реакцией с этил-3-хлор-3-оксoproпаноатом. Соединение 7-4 подвергают циклизации в присутствии основания с получением соединения 7-5, которое можно превратить в соединения Формулы (I) и/или (X) с использованием способов, описанных на Схемах 4-6.

[0248] На Схеме 8 показан вариант получения соединений Формулы (I) и/или (X), где R^1 представляет собой алкокси.

Схема 8



[0249] Соединение 8-1, где X¹ и X² являются такими, как определено в настоящем документе, и R может представлять собой H, галоген или трифлатную группу или любую другую подходящую уходящую группу, а R' представляет собой C₁-C₃ алкил или бензил, проводят реакцию с алкилирующим агентом для получения соединения 8-2, где R''' представляет собой C₁-C₆ алкил, который можно превратить в соединения Формулы (I) и/или (X) с использованием способов, описанных на Схемах 4-6. Например, реакция соединения 8-1 с ДМСО позволяет получить метил R''', реакция соединения 8-1 с иодидом пропила позволяет получить изопропил R'''.

[0250] Любая комбинация стадий, описанных выше, может быть использована при получении описанных в настоящем документе соединений, включая любые способы, описанные в разделе «Примеры».

[0251] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены из легко доступных исходных веществ, например, при помощи следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что если приведены типовые или предпочтительные условия способа (т.е. температура реакции, продолжительность, мольные отношения реагентов, растворители, давление и т.д.), то также можно применять и другие условия способа, если не утверждается иное. Оптимальные реакционные условия могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых реагентов или растворителей, но указанные условия могут быть определены специалистом в данной области техники стандартными способами оптимизации.

[0252] Кроме того, специалистам в данной области техники будет очевидно, что могут потребоваться традиционные защитные группы для предотвращения участия определенных функциональных групп в нежелательных взаимодействиях. Подходящие защитные группы для разных функциональных групп, а также подходящие условия введения и удаления защиты конкретных функциональных групп хорошо известны в данной области

техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в TW Greene и GM Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, Wiley, New York, и ссылок, цитируемых в этом источнике.

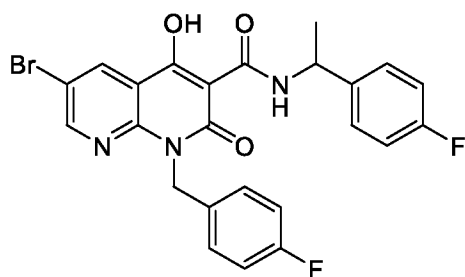
[0253] Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании, указанные соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей, обогащенных стереоизомерами. Все указанные стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены, например, с использованием оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, рацемические смеси указанных соединений могут быть разделены, например, путем хиральной колоночной хроматографии, с использованием агентов для хирального разделения и т.д.

[0254] Исходные вещества для последующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены известными способами или с использованием очевидных модификаций указанных способов. Например, многие исходные вещества доступны у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США), Bachem (Торранс, Калифорния, США), Emka-Chemse или Sigma (Сент-Луис, Миссури, США). Другие могут быть получены способами или с использованием их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5, и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5е издание, 2001) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

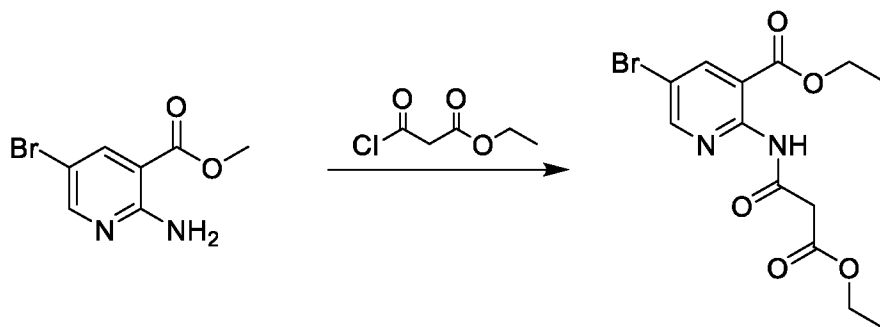
ПРИМЕРЫ

[0255] Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях, а не для ограничения объема формулы изобретения, представленной в настоящем документе. Все исходные вещества являются коммерчески доступными, если не указано иное.

Пример 1 – Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 1)



[0256] Стадия 1: Получение этил-5-бром-2-(3-этоксипропаноамидо)никотината

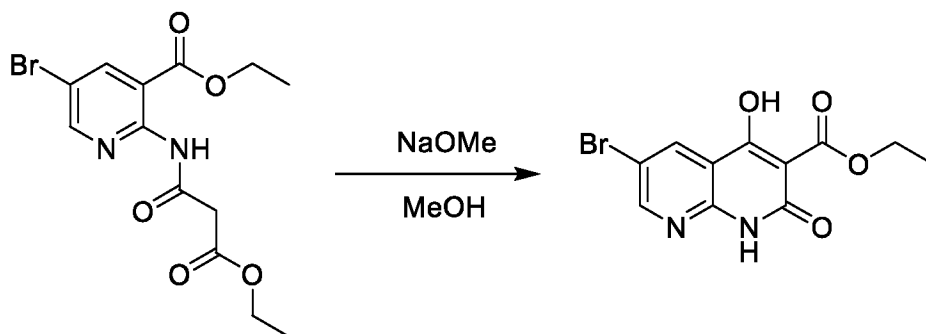


[0257] К раствору метил-2-амино-5-бромпиридин-3-карбоксилата (0,5 г, 2,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор этил-3-хлор-3-оксопропаноата (390,99 мг, 2,60 ммоль, 325,82 мкл, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. ТСХ показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пятна. Смесь выливали в воду (100 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

[0258] Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=от 50:1 до 5:1) с получением этил-5-бром-2-(3-этоксипропаноамидо)никотината (1 г, 2,90 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0259] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 11,01 (br s, 1H), 8,56 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 1,32 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 1,29 - 1,26 (m, 3H).

[0260] Стадия 2: Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



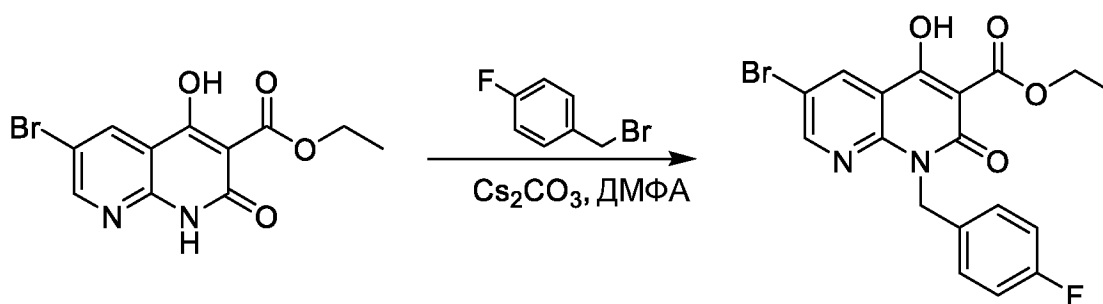
[0261] К раствору метил-5-бром-2-[(3-этоксипропаноил)амино]пиридин-3-карбоксилата (0,5 г, 1,45 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaOMe (469,57 мг, 8,69

ммоль, 6 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 70°C в течение 1 часа. ТСХ показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пятна.

[0262] Реакционную смесь подкисляли до pH=5, добавляя по каплям 2 н. соляную кислоту при 0 °C. Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали водой (5 мл) с получением 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (730 мг, 2,33 ммоль) в виде белого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0263] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,25 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,05 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

[0264] Стадия 3: Получение этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0265] К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (480 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-фторбензола (318,76 мг, 1,69 ммоль, 208,34 мкл, 1,1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,50 г, 4,60 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при 90°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала, что ТСХ показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0266] Смесь выливали в воду (50 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 10:1) с получением этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (600 мг) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

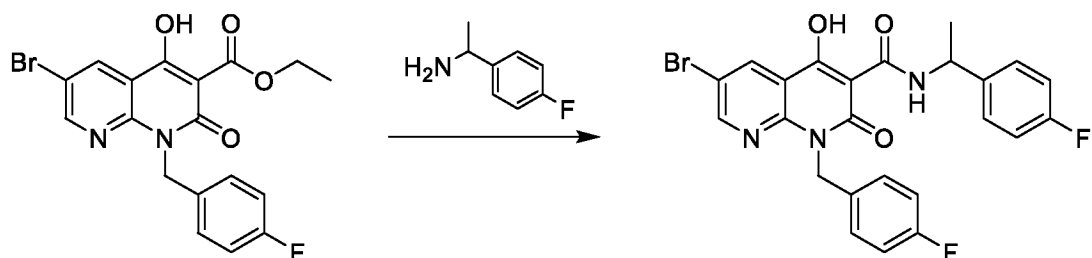
[0267] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 14,55 - 14,00 (m, 1H), 8,72 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,08 - 7,07 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 1,48 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 421,1, 423,1 [M+H]⁺, Rt: 2,315 мин.

Метод ЖХ-МС

[0268] 5-95 АВ-ВЭЖХ: ЖХ-МС (положительная ионизация электрораспылением) (градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В на 0,40 мин. Подвижная

фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1*30 мм, (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD).

[0269] Стадия 4: Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0270] К раствору этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 237,41 мкмоль, 1 экв.) и 1-(4-фторфенил)этанамин (39,65 мг, 284,89 мкмоль, 37,40 мкл, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (92,05 мг, 712,22 мкмоль, 124,06 мкл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

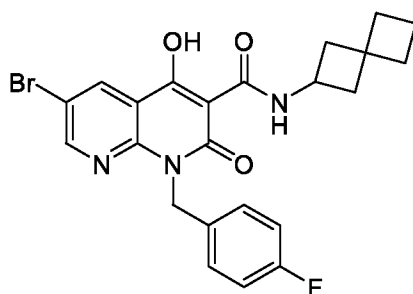
[0271] Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 60%-85%, 10 мин) с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (2,2 мг, 4,28 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0272] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,51 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J = 5,4, 8,4, 17,0 Гц, 4H), 7,06 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 6,97 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 5,30 - 5,19 (m, 1H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 514,0, 516,0 [M+H]⁺, Rt: 3,419 мин.

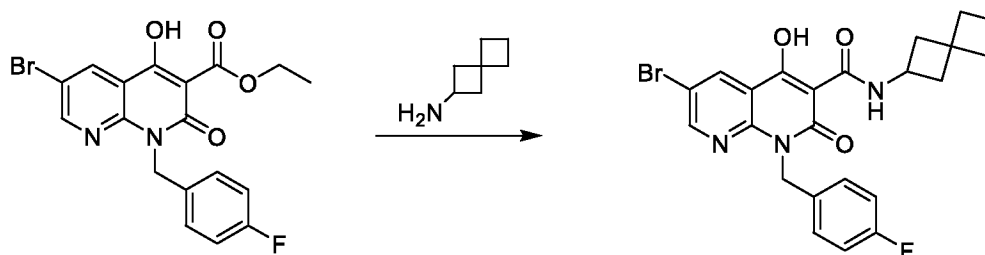
Метод ЖХ-МС

[0273] 5-95 АВ-ВЭЖХ: ЖХМС (положительная ионизация электрораспылением) (Градиент составлял 5%В за 0,40мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD), обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD) и положительная ионизация электрораспылением.

Пример 2 – Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 2)



[0274] Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0275] К смеси этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 237,41 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амина (42,06 мг, 284,89 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (92,05 мг, 712,22 мкмоль, 124,06 мкл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0276] Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (21,9 мг, 45,03 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

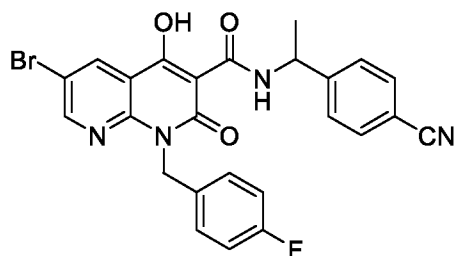
[0277] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,31 - 10,14 (m, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (t, J = 9,0 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,27 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 2,68 - 2,66 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,33 (td, J = 1,6, 3,8 Гц, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 4H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 486,0, 488,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,989 мин.

Метод ЖХ-МС

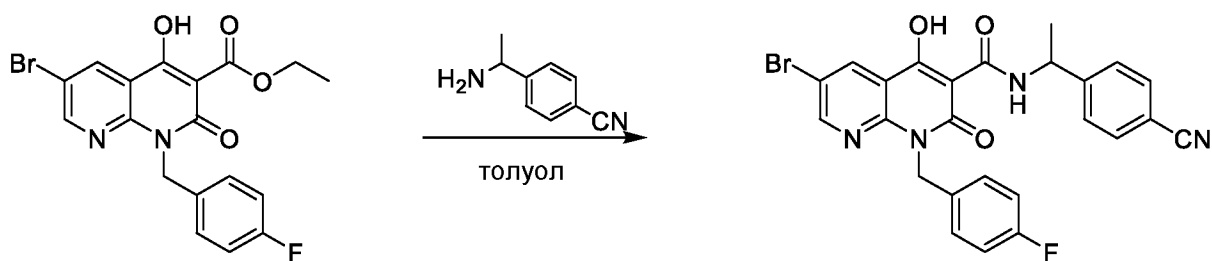
[0278] 50-50 АВ-ВЭЖХ: ЖХ-МС (положительная ионизация электрораспылением) (градиент составлял 50% В в течение 0,40 мин и 50-100% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание на 100% В в течение 1,00 мин, а затем 100-50% В через 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А – 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В – 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для

хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD), обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD) и положительная ионизация электрораспылением.

Пример 3 – Синтез 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 3)



[0279] Получение 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0280] К смеси этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 237,41 мкмоль, 1 экв.) и 4-(1-аминоэтил)бензонитрила (38,18 мг, 261,15 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (92,05 мг, 712,22 мкмоль, 124,05 мкл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0281] Смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 70–98%, 7 мин) с получением 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (8,5 мг, 14,69 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0282] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,61 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,73 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 5,4, 8,6 Гц, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,26 (quin, J = 7,2 Гц, 1H), 1,63 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 521,1, 523,1 [M+H]⁺, Rt: 3,259 мин.

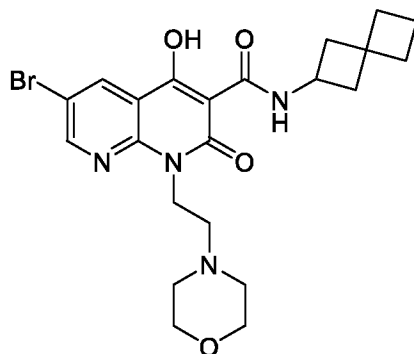
Метод ЖХ-МС

[0283] Градиент составлял 5%В за 0,40мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

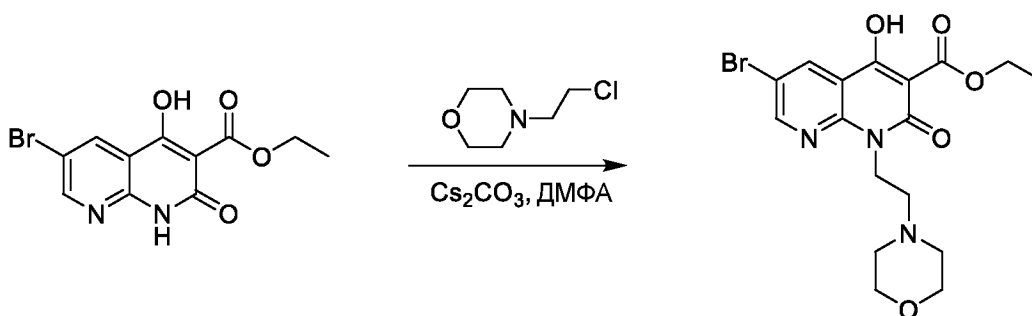
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде,

подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD).

Пример 4 – Синтез 6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 4)



[0284] Стадия 1: Получение этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0285] Метод А: к раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (900 мг, 2,87 ммоль, 1 экв.) и 4-(2-хлорэтил)морфолина (516,08 мг, 3,45 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (7,49 г, 23,00 ммоль, 8 экв.).

Перемешивали смесь при 50°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0286] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условия 0,1% HCl) с получением этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (400 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0287] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 426,1 [M+H]⁺, Rt: 0,740 мин.

[0288] 5-95AB-2 мин. Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0×30 мм (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле

для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

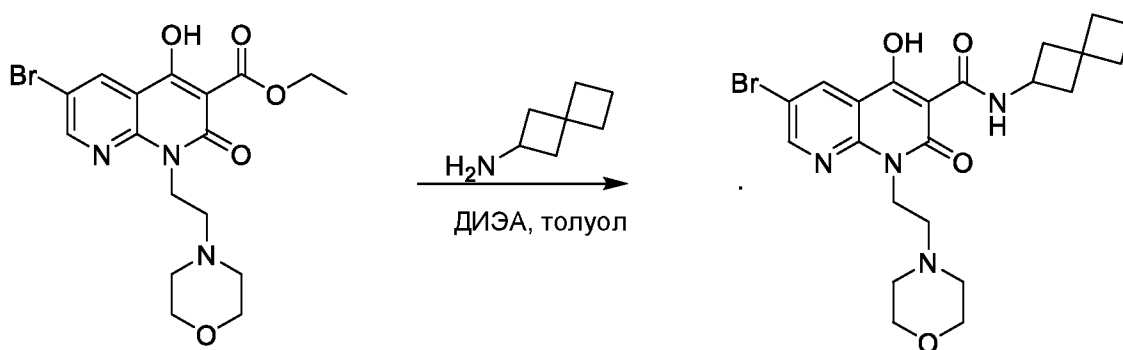
[0289] Метод В: К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (1 г, 3,19 ммоль, 1 экв.) и 4-(2-хлорэтил)морфолина (653,74 мг, 3,51 ммоль, 1,1 экв., HCl) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (8,32 г, 25,55 ммоль, 8 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 50°C в течение 5 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением целевого продукта (0,85 г) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

[0290] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 426,1, 428,1 [M+H]⁺, Rt: 1,726 мин.

[0291] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0292] Стадия 2: Получение 6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0293] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (30 мг, 70,38 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (7,83 мг, 70,38 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (9,10 мг, 70,38 мкмоль, 12,26 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

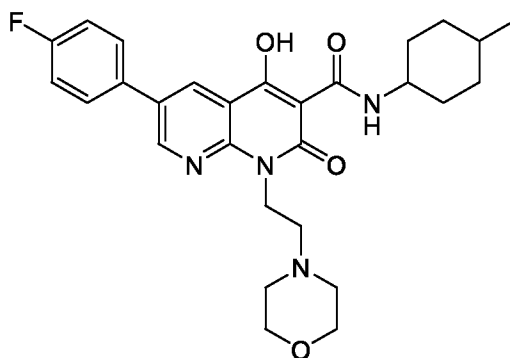
[0294] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением 6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1, 2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (6 мг, 12,21 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0295] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 13,54 - 13,39 (m, 1H), 9,88 (br d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 4,89 (br s, 2H), 4,36 - 4,20 (m, 3H), 3,94 (br d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,64 (br s, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,93 (br d, J = 1,4 Гц, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,84 - 1,74 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 491,1, 493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,440 мин.

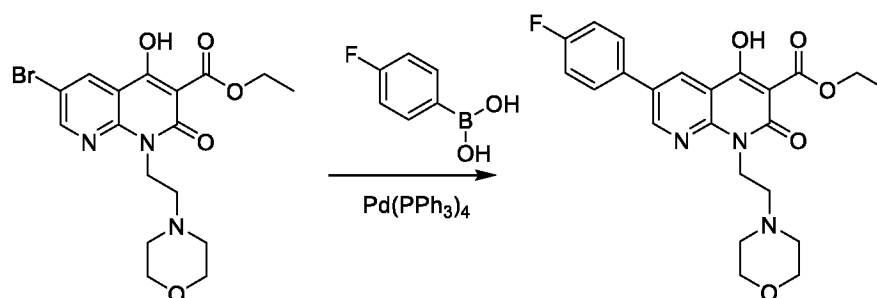
Метод ЖХ-МС

[0296] 5-95AB-6мин-220-254-ELSD: Градиент составил 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B за 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 5 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 5)



[0297] Стадия 1: Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0298] К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 469,20 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (194,54 мг, 1,41 ммоль, 3 экв.) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (78,78 мг, 563,04 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (0,2 мл) и H_2O (0,02 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (54,22 мг, 46,92 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 .

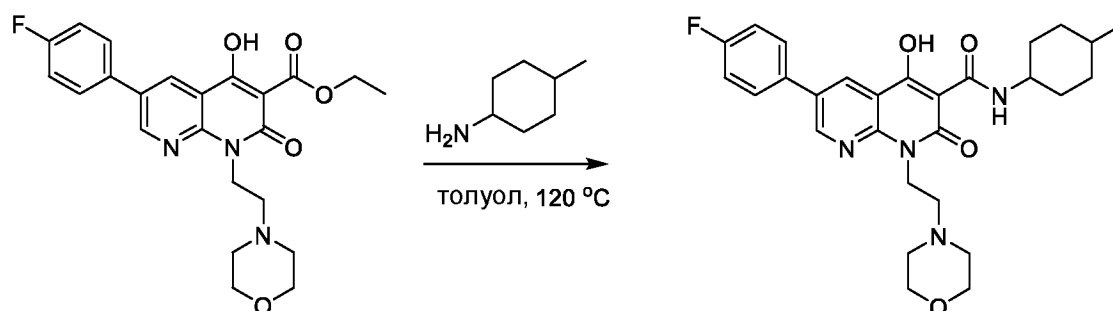
Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0299] Смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)- ACN]; В%: 25%-55%, 7 мин) с получением этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (110 мг, 249,18 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0300] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 13,37 - 13,13 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 5,2, 8,6 Гц, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 5,07 - 4,98 (m, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,36 (br t, J = 12,0 Гц, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 2H), 3,76 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,43 (br s, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 1,50 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 442,3 $[M+H]^+$, Rt: 1,877 мин.

[0301] 5-95AB: Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,8 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0302] Стадия 2: Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0303] К смеси этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (20 мг, 45,31 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилциклогексанамина (6,15 мг, 54,37 мкмоль, 7,20 мкл, 1,2 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (5,86 мг, 45,31

мкмоль, 7,89 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0304] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали в MeOH (0,3 мл) и фильтровали, получая 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (11,1 мг, 21,83 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

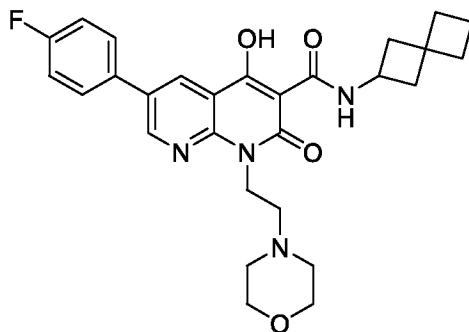
[0305] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,57 - 10,10 (m, 1H), 8,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,72 - 4,65 (m, 2H), 4,28 - 3,81 (m, 1H), 3,71 (br d, J = 4,0 Гц, 4H), 2,77 - 2,55 (m, 6H), 2,12 - 1,58 (m, 5H), 1,46 - 1,04 (m, 4H), 1,01 - 0,92 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 509,3 [M+H]⁺, Rt: 2,818 мин.

Метод ЖХ-МС

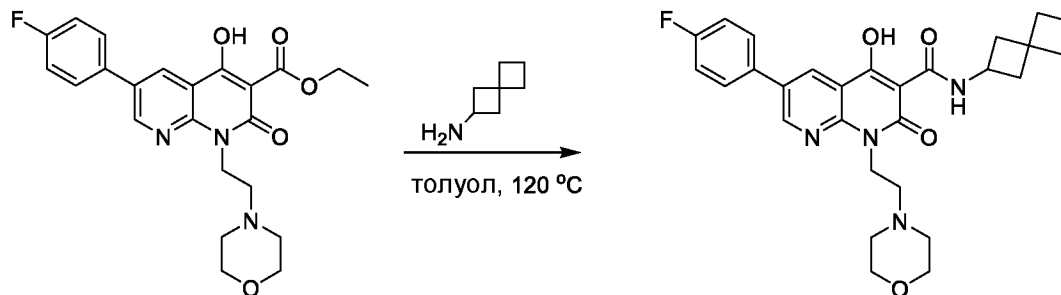
[0306] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 6 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 6)



[0307] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0308] К смеси этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 113,26 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (20,07 мг, 135,92 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (14,64 мг, 113,26 мкмоль, 19,73 мкл, 1 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 120°С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

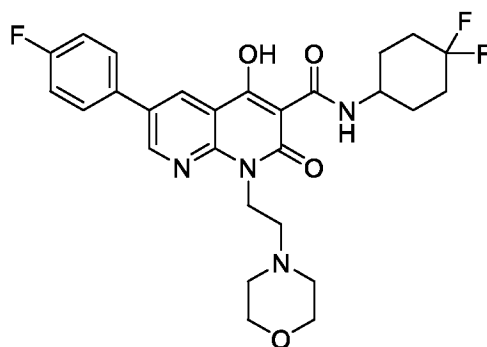
[0309] Смесь фильтровали, концентрировали, и остаток растирали в MeOH (0,5 мл) и фильтровали, получая 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3,3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (27,3 мг, 53,30 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0310] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10.31 (br d, J = 8.5 Гц, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 5.3, 8.8 Гц, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.69 (br t, J = 7.0 Гц, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.71 (br s, 4H), 2.78 - 2.56 (m, 6H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 507,3 [M+H]⁺, Rt: 2,603 мин.

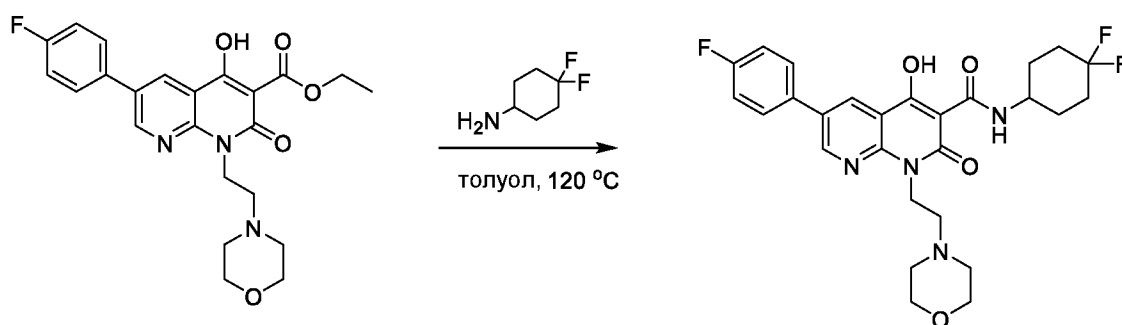
Метод ЖХ-МС

[0311] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 7 – Синтез N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 7)



[0312] Получение N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0313] К смеси этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (5 мг, 11,33 мкмоль, 1 экв.) и 4,4-дифторциклогексанамина (2,33 мг, 13,59 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (0,2 мл) добавляли ДИЭА (1,46 мг, 11,33 мкмоль, 1,97 мкл, 1 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 120°С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0314] Смесь фильтровали, концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Kromasil C18 (250*50 мм*10 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60% -85%, 10 мин) с получением N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (6,1 мг, 11,47 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0315] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,38 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 8,5 Гц, 2H), 7,22 (br t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,68 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,71 (br t, J = 4,3 Гц, 4H), 2,71 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 531,3 [M+H]⁺, Rt: 2,429 мин.

Метод ЖХ-МС

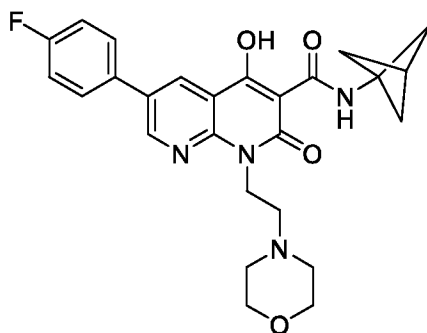
[0316] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

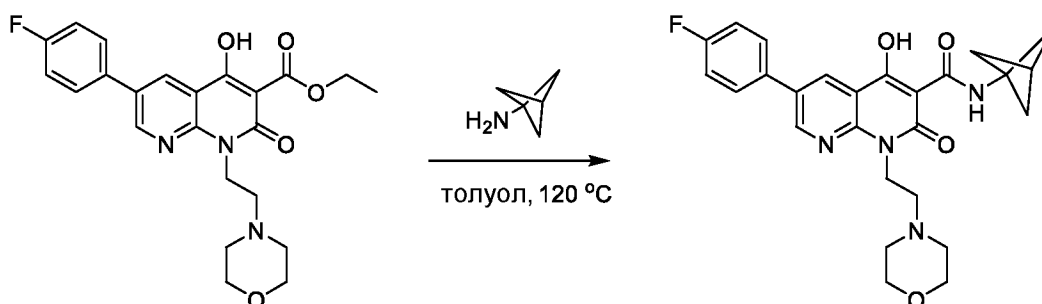
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 8 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 8)



[0317] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0318] К смеси этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (5 мг, 11,33 мкмоль, 1 экв.) и [1.1.1]пентан-1-амин HCl (1,63 мг, 13,59 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (0,3 мл) добавляли ДИЭА (1,46 мг, 11,33 мкмоль, 1,97 мкл, 1 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 120°С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0319] Смесь фильтровали, концентрировали, остаток растирали в MeOH (0,5 мл) и фильтровали, получая N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (7,2 мг, 14,99 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,51 (br s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 8,5 Гц, 2H), 7,21 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,68 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,71 (br t, J = 4,3 Гц, 4H), 2,70 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,23 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,444 мин.

Метод ЖХ-МС:

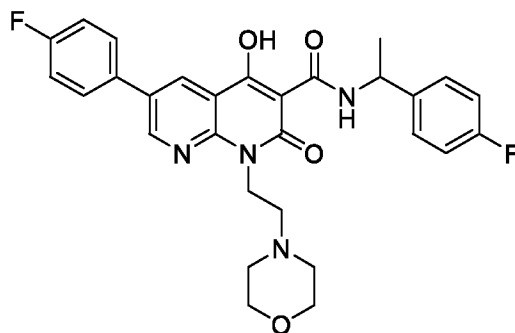
[0320] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

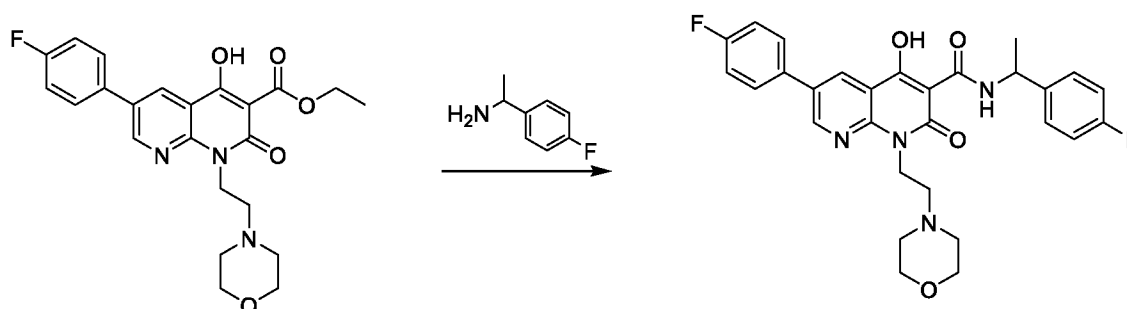
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 9 – Синтез 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 9)



[0321] Получение 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0322] К смеси этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (39 мг, 88,34 мкмоль, 1 экв.) и 1-(4-фторфенил)этанамин (14,75 мг, 106,01 мкмоль, 13,92 мкл, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (11,42 мг, 88,34 мкмоль, 15,39 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0323] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (15,8 мг, 28,97 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0324] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,69 - 10,62 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 5,4, 8,6 Гц, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,06 (br t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,26 (quin, J = 7,1 Гц, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 2H), 3,70 (br t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,63 (br s, 4H), 1,63 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 535,2 [M+H]⁺, Rt: 2,510 мин.

Метод ЖХ-МС

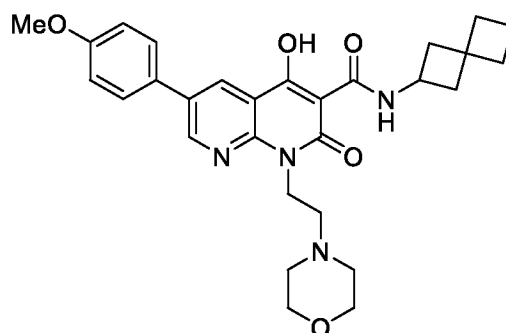
[0325] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

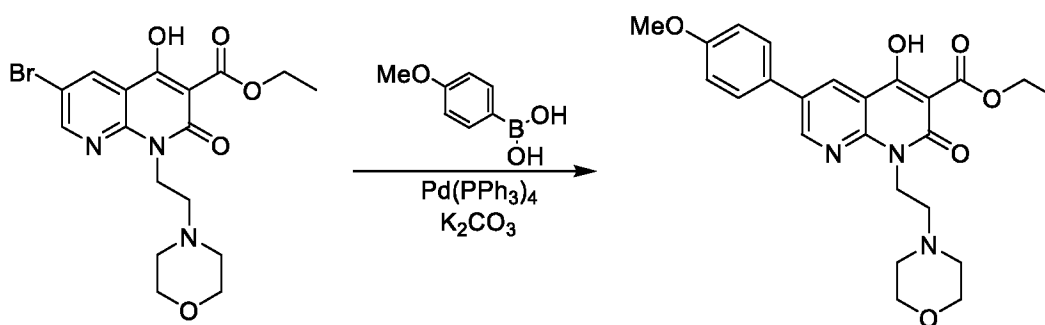
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 10 – Синтез 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 10)



[0326] Стадия 1: Получение этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



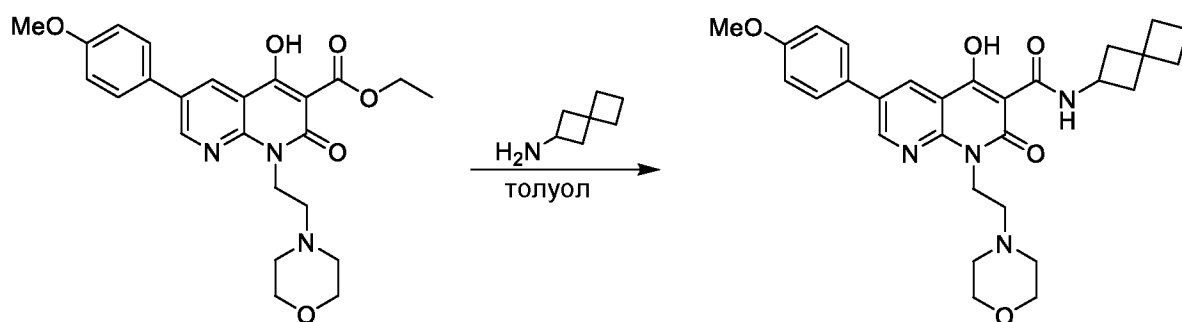
[0327] К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 234,60 мкмоль, 1 экв.), K₂CO₃ (97,27 мг, 703,79 мкмоль, 3 экв.) и (4-метоксифенил)бороновой кислоты (53,47 мг, 351,90 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (27,11 мг, 23,46 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂.

Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0328] Смесь фильтровали, концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 15%-35%, 10 мин) с получением этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (15 мг, 33,08 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0329] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 14,45 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,02 (br t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,55 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,37 (br t, J = 12,1 Гц, 2H), 4,00 (br d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,41 (br s, 2H), 3,05 (br d, J = 9,6 Гц, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 3H).

[0330] Стадия 2: Получение 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0331] К смеси этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (15 мг, 33,08 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (5,86 мг, 39,69 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (4,27 мг, 33,08 мкмоль, 5,76 мкл, 1 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 120°С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0332] Смесь фильтровали, концентрировали, остаток растирали в MeOH и фильтровали (0,5 мл) и фильтровали с получением 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (10,4 мг, 20,05 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

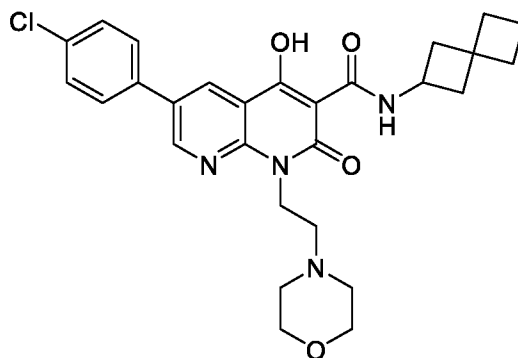
[0333] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,34 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,73 - 4,62 (m, 2H), 4,40 (sxt, J = 8,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 4H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,64 (br s, 4H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,14 - 1,95 (m, 6H), 1,91 - 1,82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 519,3 [M+H]⁺, Rt: 2,570 мин.

Метод ЖХ-МС

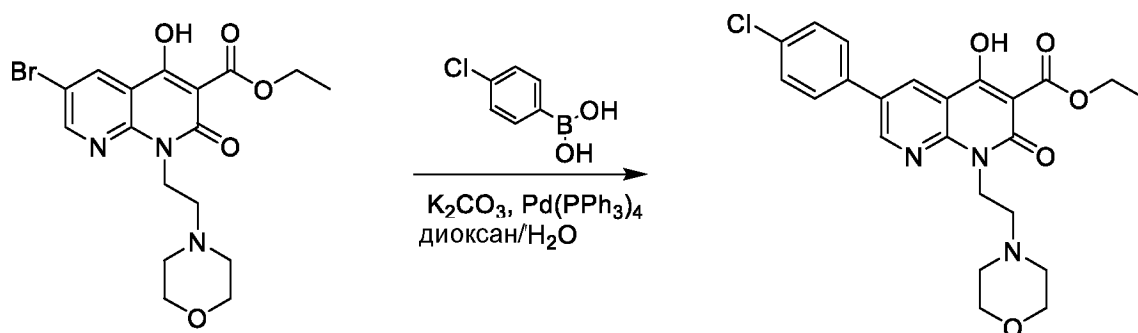
[0334] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 11 – Синтез 6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 11)



[0335] Стадия 1: Получение этил-6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0336] К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 234,60 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (97,27 мг, 703,79 мкмоль, 3 экв.) и (4-хлорфенил)бороновой кислоты (44,02 мг, 281,52 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (27,11 мг, 23,46 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 .

Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0337] Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 25%-45%, 10 мин) с получением желаемого продукта (33 мг) в виде белого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0338] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 458,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,583 мин.

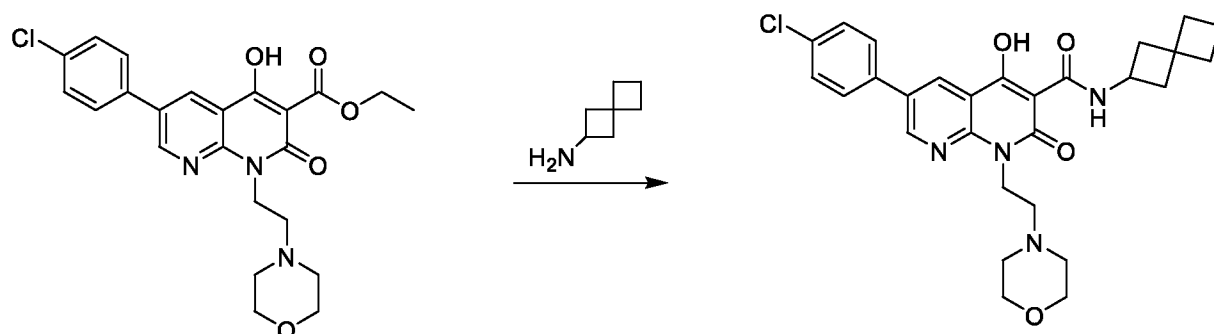
Метод ЖХ-МС

[0339] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В

за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0340] Стадия 2: Получение 6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0341] К смеси этил-6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (32 мг, 69,88 мкмоль, 1 экв) и спиро[3.3]гептан-2-амин (12,38 мг, 83,86 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (9,03 мг, 69,88 мкмоль, 12,17 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции и образование нового пятна.

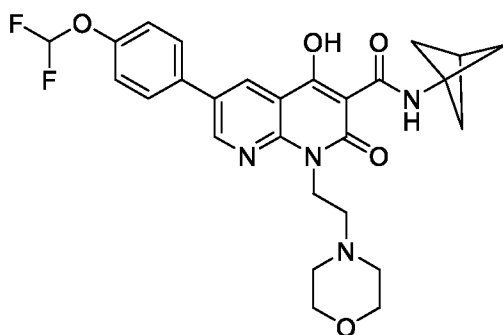
[0342] Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали в MeOH (0,5 мл) и фильтровали с получением желаемого продукта (10,4 мг, 19,49 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0343] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,34 - 10,27 (m, 1H), 8,90 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,49 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,70 - 4,65 (m, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 6H), 1,92 - 1,82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 523,2 [M+H]⁺, Rt: 2,711 мин.

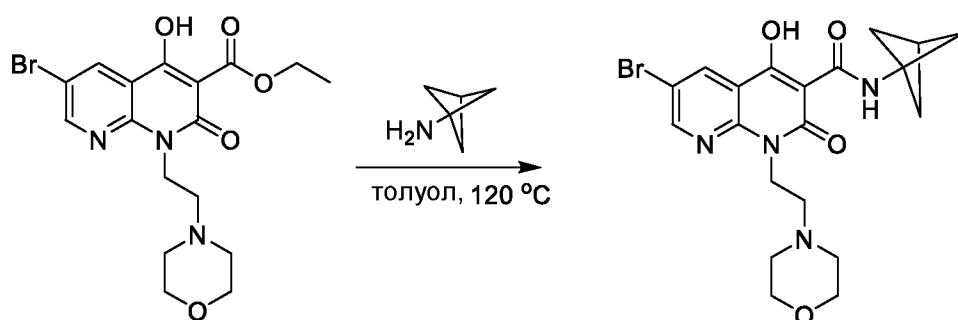
Метод ЖХ-МС

[0344] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В в течение 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 12 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 12)



[0345] Стадия 1: Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0346] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 469,20 мкмоль, 1 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-3-амина (61,72 мг, 516,12 мкмоль, 1,1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (60,64 мг, 469,20 мкмоль, 81,73 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

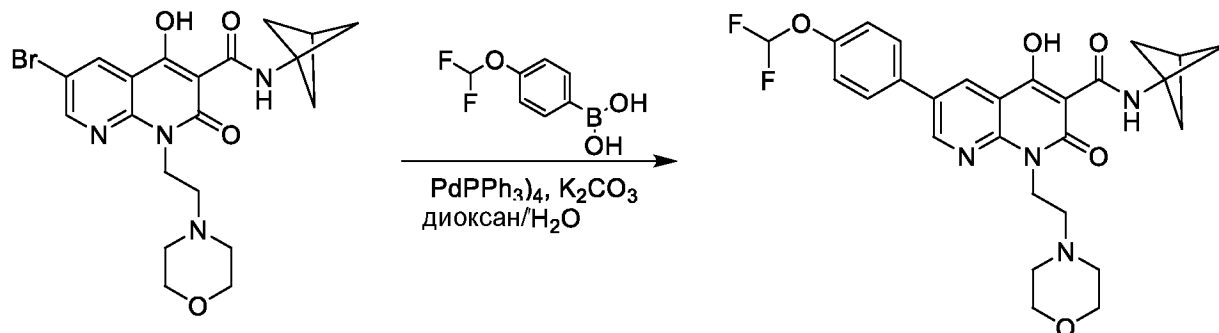
[0347] Смесь концентрировали с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (240 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета (использовали без дополнительной очистки).

[0348] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 465,3, 463,3 [M+H]⁺, Rt: 0,687 мин.

Метод ЖХ-МС

[0349] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0350] Стадия 2: Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0351] К раствору N-(3-бицикло[1.1.1]пентанил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (120 мг, 259,00 мкмоль, 1 экв.) и [4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (58,41 мг, 310,80 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,25 мл) добавляли K_2CO_3 (107,39 мг, 776,99 мкмоль, 3 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (29,93 мг, 25,90 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0352] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия; колонка: подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 75%-95%, 10 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (21,2 мг, 40,26 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

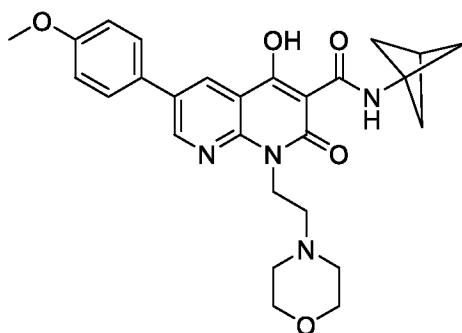
[0353] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,51 (br s, 1H), 8,90 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 6,83 - 6,34 (m, 1H), 4,68 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,72 (br d, J = 3,5 Гц, 4H), 2,73 - 2,52 (m, 7H), 2,23 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 527,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,692 мин.

Метод ЖХ-МС

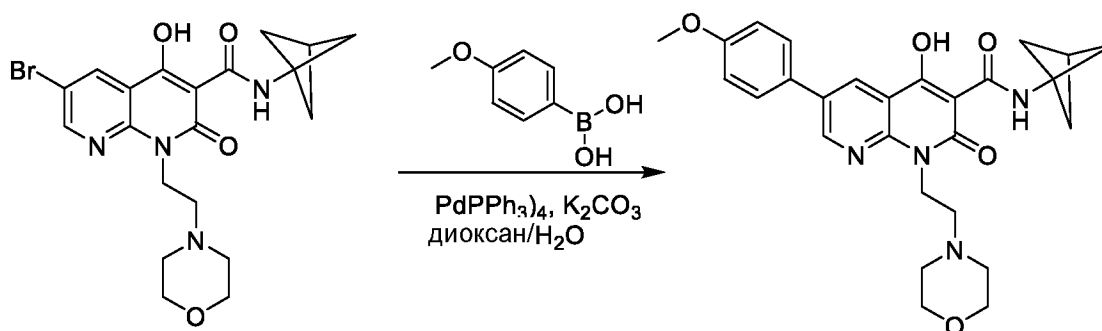
[0354] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H_2O +10 мМ NH_4HCO_3 , подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 13 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 13)



[0355] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0356] К раствору N-(3-бицикло[1.1.1]пентанил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (60 мг, 129,50 мкмоль, 1 экв.) и (4-метоксифенил)бороновой кислоты (23,61 мг, 155,40 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,25 мл) добавляли K₂CO₃ (53,69 мг, 388,50 мкмоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (14,96 мг, 12,95 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0357] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением желаемого продукта (7 мг, 14,27 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0358] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,53 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,59 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,04 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,68 (br t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (br s, 4H), 2,86 - 2,48 (m, 7H), 2,23 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 491,2 [M+H]⁺, Rt: 3,746 мин.

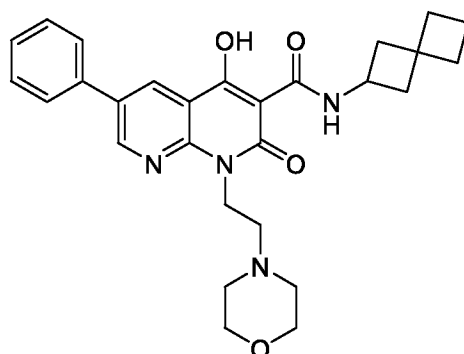
Метод ЖХ-МС

[0359] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

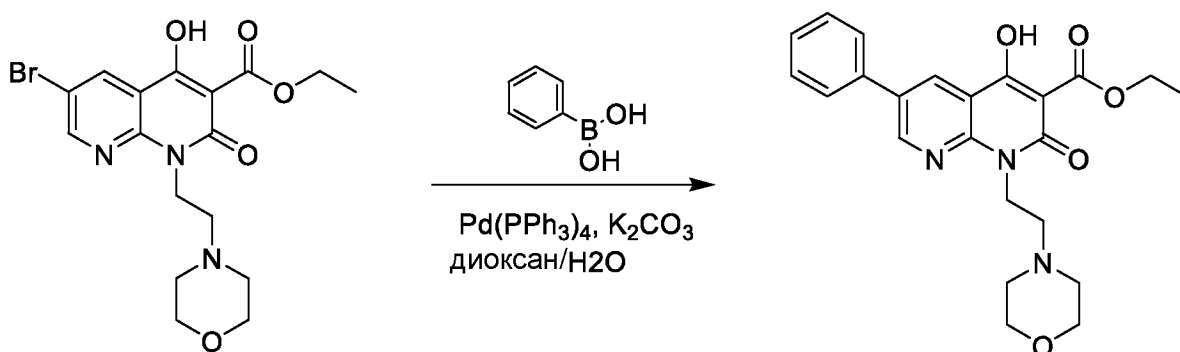
Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 14 – Синтез 4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 14)



[0360] Стадия 1: Получение этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0361] Смесь этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 469,20 мкмоль, 1 экв.), фенилбороновой кислоты (57,21 мг, 469,20 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (194,54 мг, 1,41 ммоль, 3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (54,22 мг, 46,92 мкмоль, 0,1 экв.) в воде (0,5 мл) и диоксане (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0362] Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 236,15 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

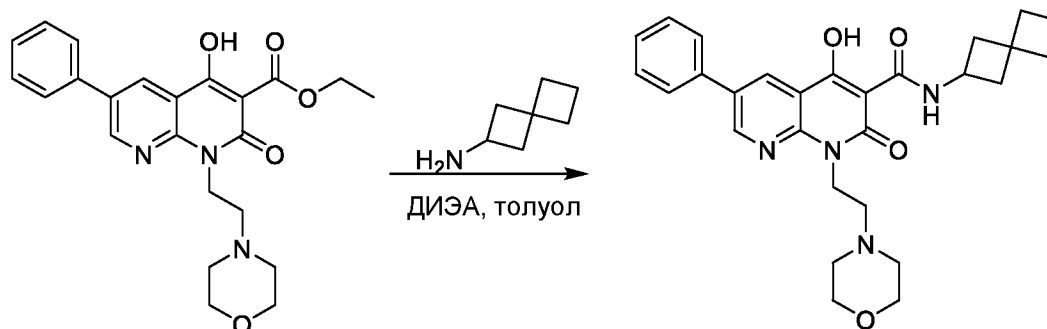
[0363] ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 8,89 - 8,82 (m, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,02 (s, 3H), 7,53 (s, 2H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,64 (br s, 4H), 2,67 (br d, J = 1,8 Гц, 2H), 2,54 (br s, 4H), 1,25 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 426,1 $[M+H]^+$, Rt: 0,740 мин.

Метод ЖХ-МС

[0364] 5-95AB_2 мин. Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0*30 мм (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-

1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

[0365] Стадия 2: Получение 4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0366] К раствору спиро[3.3]гептан-2-амина (23,63 мг, 212,53 мкмоль, 1 экв.) и этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-фенил-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (90 мг, 212,53 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,94 мг, 425,07 мкмоль, 74,04 мкл, 2 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0367] Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением желаемого продукта (21 мг, 42,98 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

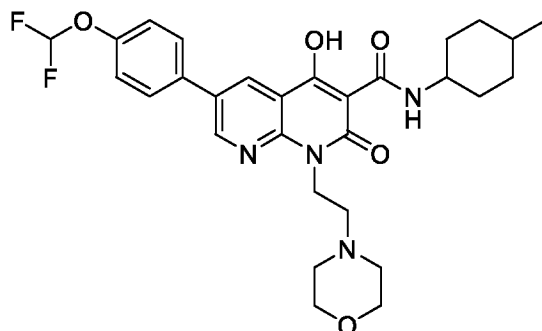
[0368] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,68 - 13,57 (m, 1H), 10,08 - 10,01 (m, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,53 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,11 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 4H), 1,91 - 1,85 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 489,3 [M+H]⁺, Rt: 2,587 мин.

Метод ЖХ-МС

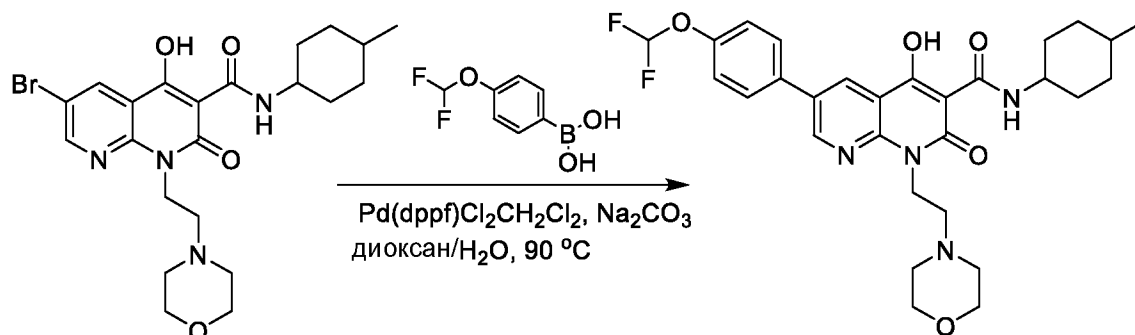
[0369] 5_95AB_6 мин-220-254-ELSD : Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии,

представляла собой колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 15 – Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 15)



[0370] Получение 1-фенилэтил-2-[[4-(3-изохинолилметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата



[0371] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 182,41 мкмоль, 1 экв.), [4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (41,14 мг, 218,89 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (14,90 мг, 18,24 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (29,00 мг, 273,62 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0372] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 70%-90 %, 6 мин) с получением 1-фенилэтил-2-[[4-(3-изохинолилметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонил]амино]спиро[3.3]гептан-6-карбоксилата (31,2 мг, 55,21 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

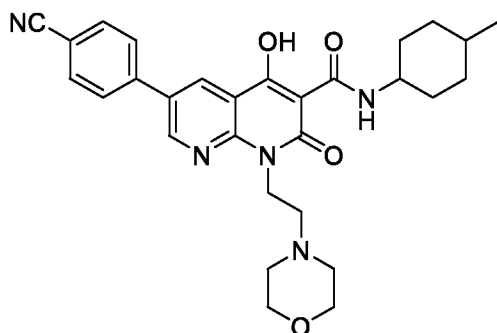
[0373] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,61 - 10,07 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,29 (s, 2H), 6,83 - 6,30 (m, 1H), 4,80 - 4,59 (m, 2H),

4,30 - 3,81 (m, 1H), 3,71 (br d, $J = 3,9$ Гц, 4H), 2,72 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,46 - 1,22 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 1H), 1,04 - 0,90 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 557,3 $[M+H]^+$, R_t : 3,903 мин.

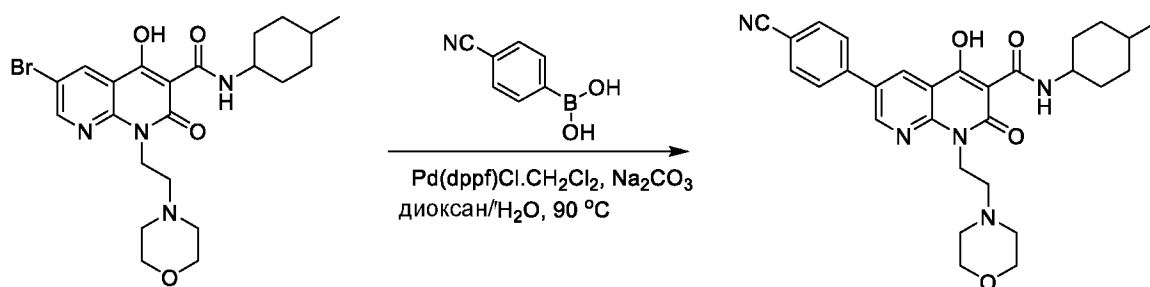
Метод ЖХ-МС

[0374] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF_3CO_2H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF_3CO_2H в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 16 – Синтез 6-(4-цианофенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 16)



[0375] Получение 6-(4-цианофенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0376] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 182,41 мкмоль, 1 экв.), (4-цианофенил)бороновой кислоты (32,16 мг, 218,89 мкмоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (14,90 мг, 18,24 мкмоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (29,00 мг, 273,62 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

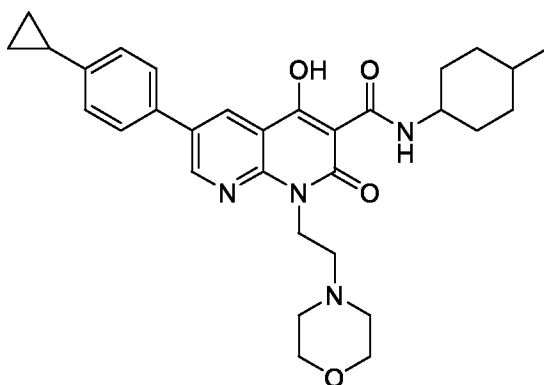
[0377] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 70%-98 %, 8 мин) с получением 6-(4-цианофенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (26,6 мг, 51,02 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0378] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,61 - 9,94 (m, 1H), 8,92 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,94 - 7,69 (m, 4H), 4,77 - 4,59 (m, 2H), 4,34 - 3,79 (m, 1H), 3,69 (br s, 4H), 2,71 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 2,62 (br s, 4H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,43 - 1,25 (m, 3H), 1,19 - 1,04 (m, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 516,3 [M+H]⁺, Rt: 3,753 мин.

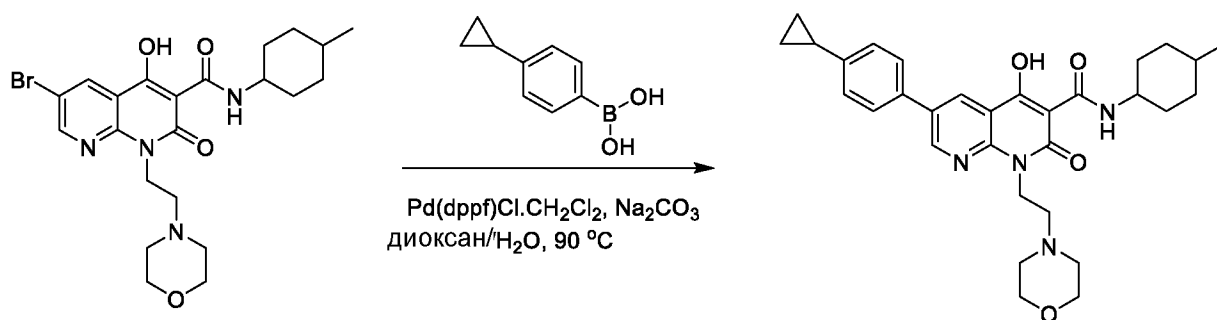
Метод ЖХ-МС

[0379] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 17 – Синтез 6-(4-циклопропилфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 17)



[0380] Получение 6-(4-циклопропилфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0381] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 182,41 мкмоль, 1 экв.), (4-циклопропилфенил)бороновой кислоты (35,46 мг, 218,89 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (14,90 мг, 18,24 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (29,00 мг, 273,62 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

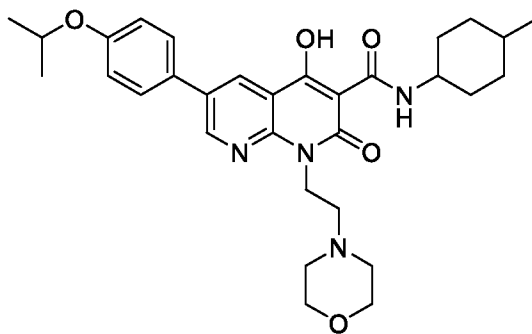
[0382] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 85%-98%, 10 мин) с получением 6-(4-циклопропилфенил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (11,3 мг, 21,29 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0383] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,78 - 9,87 (m, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 7,55 (br d, J = 6,4 Гц, 2H), 7,21 (br d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,68 (br d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,38 - 3,81 (m, 1H), 3,70 (br s, 4H), 2,94 - 2,45 (m, 6H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (br s, 1H), 1,50 - 1,22 (m, 4H), 1,13 (br s, 1H), 1,02 (br dd, J = 5,9, 17,3 Гц, 3H), 0,94 (br d, J = 5,1 Гц, 2H), 0,77 (br s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 531,3 [M+H]⁺, Rt: 4,174 мин.

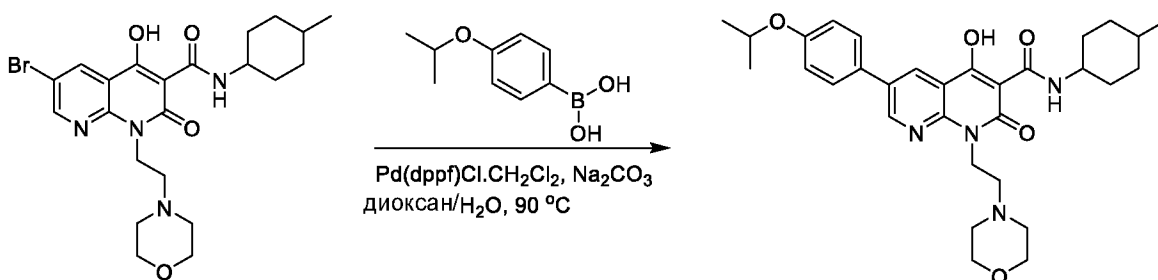
Метод ЖХ-МС

[0384] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 18 – Синтез 4-гидрокси-6-(4-изопропоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 18)



[0385] Получение 4-гидрокси-6-(4-изопропоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0386] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (150 мг, 304,02 мкмоль, 1 экв.), (4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (65,67 мг, 364,82 мкмоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24,83 мг, 30,40 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (48,33 мг, 456,03 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0387] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 70%-95%, 10 мин) с получением 4-гидрокси-6-(4-изопропоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (51,2 мг, 93,32 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

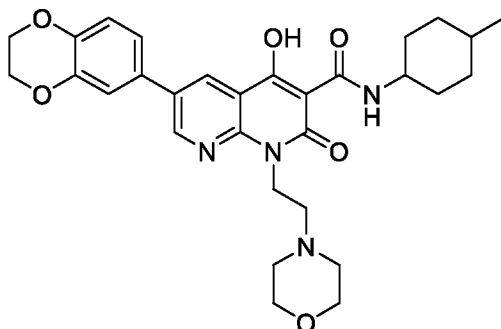
[0388] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,63 - 10,10 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,80 - 4,57 (m, 3H), 4,30 - 3,83 (m, 1H), 3,70 (br s, 4H), 2,80 - 2,52 (m, 6H), 2,08 (br dd, J = 1,9, 13,3 Гц, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,0 Гц, 9H), 1,19 - 1,05 (m, 1H), 1,04 - 0,91 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 549,3 [M+H]⁺, Rt: 4,085 мин.

Метод ЖХ-МС

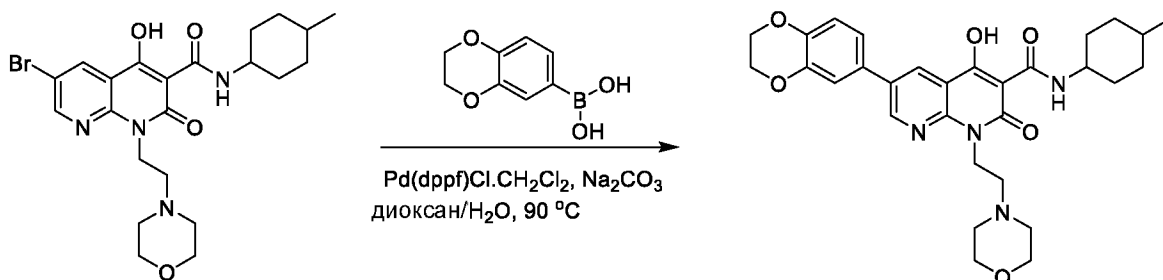
[0389] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная

фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку $2,0 \times 50$ мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 19 – Синтез 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 19)



[0390] Получение 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0391] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 182,41 мкмоль, 1 экв.), 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илбороновой кислоты (39,39 мг, 218,89 мкмоль, 1,2 экв.), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14,90 мг, 18,24 мкмоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (29,00 мг, 273,62 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

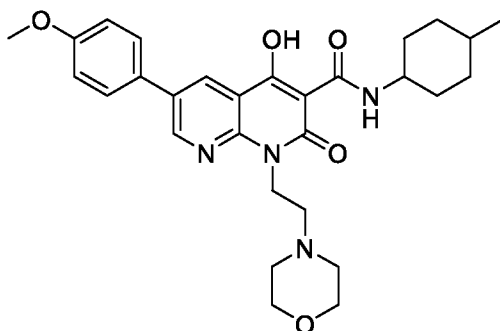
[0392] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм $\times$ 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 75%-99 %, 6 мин) с получением 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (8,3 мг, 14,64 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0393] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,64 - 10,05 (m, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,77 - 4,54 (m, 2H), 4,33 (s, 4H), 4,27 - 3,84 (m, 1H), 3,70 (br s, 4H), 2,80 - 2,55 (m, 6H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 1H), 1,02 - 0,90 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 549,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,898 мин.

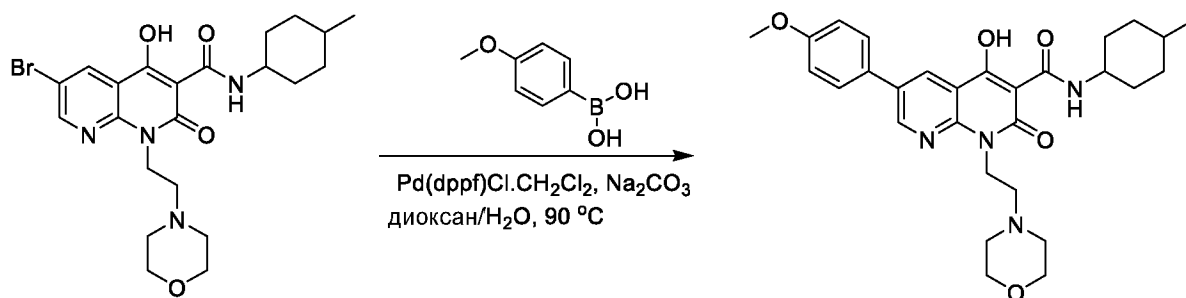
Метод ЖХ-МС

[0394] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 20 – Синтез 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 20)



[0395] Получение 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0396] Смесь 6-бром-4-гидрокси-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (56 мг, 113,50 мкмоль, 1 экв.), (4-метоксифенил)бороновой кислоты (20,70 мг, 136,20 мкмоль, 1,2 экв.), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,27 мг, 11,35 мкмоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (18,04 мг, 170,25 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 2 часов. ЖХ-МС

показала, что исходное вещество было израсходовано, и был обнаружен желаемый продукт.

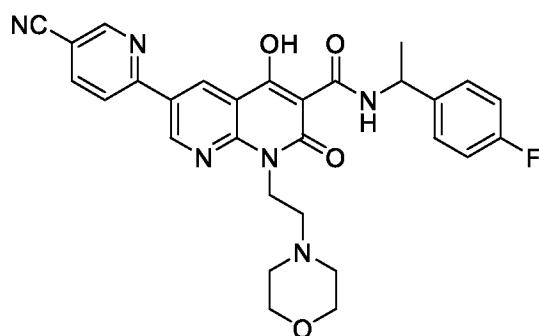
[0397] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 70%-95%, 10 мин) с получением 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (11,1 мг, 21,24 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0398] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,71 - 9,86 (m, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 7,59 (br d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,04 (br d, J = 7,9 Гц, 2H), 4,68 (br d, J = 6,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,70 (br s, 4H), 2,98 - 2,42 (m, 6H), 2,08 (br d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,24 (m, 3H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 1,02 - 0,86 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 521,3 [M+H]⁺, Rt: 3,948 мин.

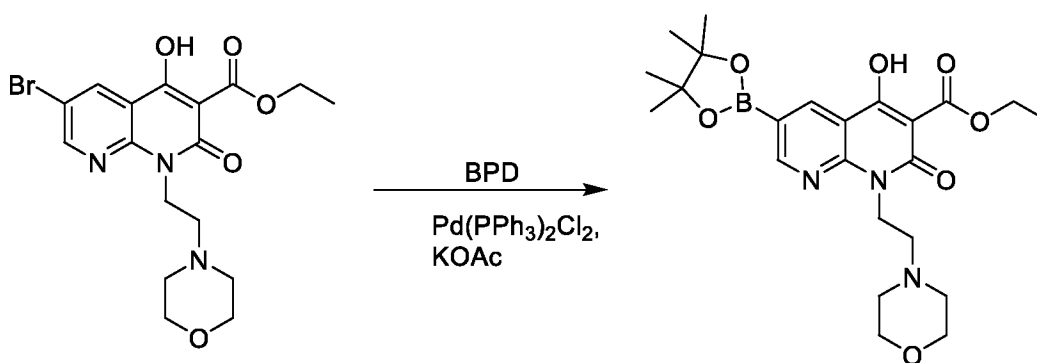
Метод ЖХ-МС

[0399] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 21 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 21)



[0400] Стадия 1: этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0401] К смеси этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (800 мг, 1,88 ммоль, 1 экв.), KOAc (552,58 мг, 5,63 ммоль, 3 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,77 г, 18,77 ммоль, 10 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (131,73 мг, 187,68 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 80°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0402] Смесь фильтровали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 подвижных мкм; фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 0%-30%, 20 мин) с получением этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (400 мг) в виде желтого масла (используется на следующей стадии без дополнительной очистки).

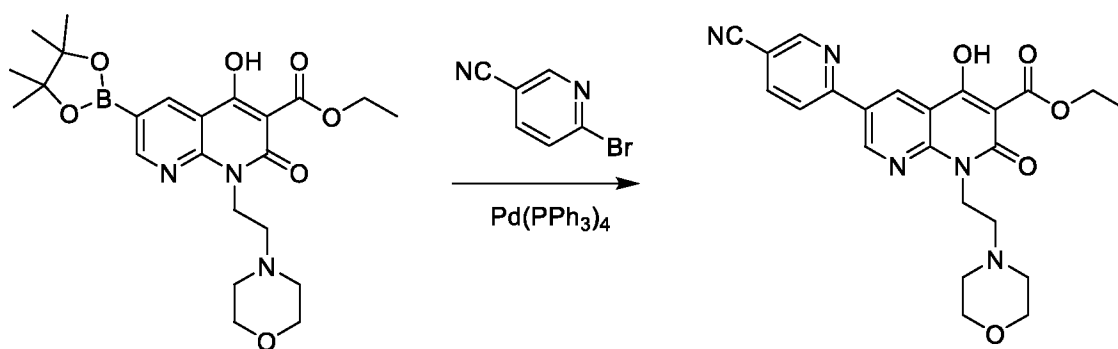
[0403] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 474,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t : 1,453 мин.

Метод ЖХ-МС

[0404] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0405] Стадия 2: этил-6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



[0406] К смеси этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (270 мг, 570,43 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (473,02 мг, 3,42 ммоль, 6 экв.) и 6-бромпиридин-3-карбонитрила (125,27 мг, 684,52 мкмоль, 1,2 экв.) в добавляли диоксан (4 мл) и H_2O (0,4 мл) $Pd(PPh_3)_4$ (65,92 мг, 57,04 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

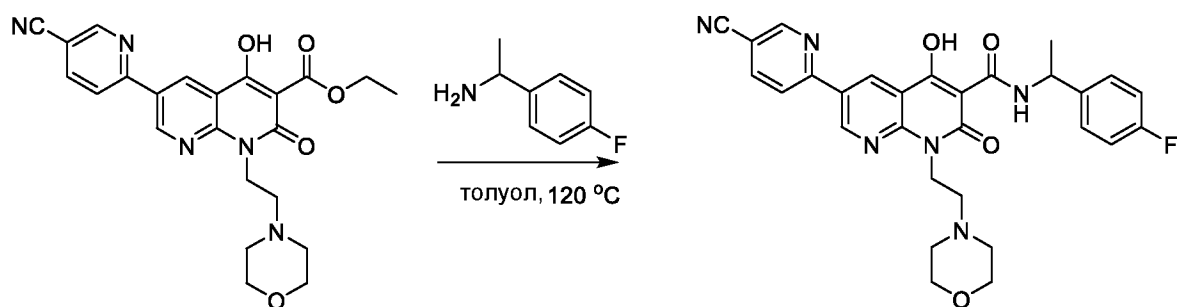
[0407] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; мобильный фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин) с получением этил-6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (120 мг, 266,99 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0408] ^1H ЯМР (ET26059-546-P1C, 400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 9,48 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 4H), 4,34 (q, J = 7,0 Гц, 4H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,52 (br s, 4H), 1,31 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 450,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,213 мин.

Метод ЖХ-МС

[0409] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1*30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0410] Стадия 3: Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0411] К смеси этил-6-(5-циано-2-пиридил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (30 мг, 66,75 мкмоль, 1 экв.) и 1-(4-фторфенил)этанамина (11,15 мг, 80,10 мкмоль, 10,52 мкл, 1,2 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (8,63 мг, 66,75 мкмоль, 11,63 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

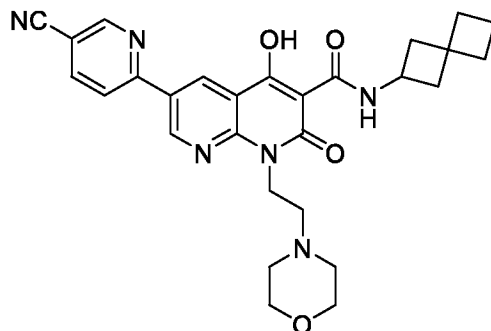
[0412] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (11,5 мг, 20,77 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0413] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,23 (br d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 9,44 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,99 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,70 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,40 (sxt, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,02 (br s, 6H), 1,91 - 1,83 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): *m/z* 543,2 [M+H]⁺, Rt: 2,366 мин.

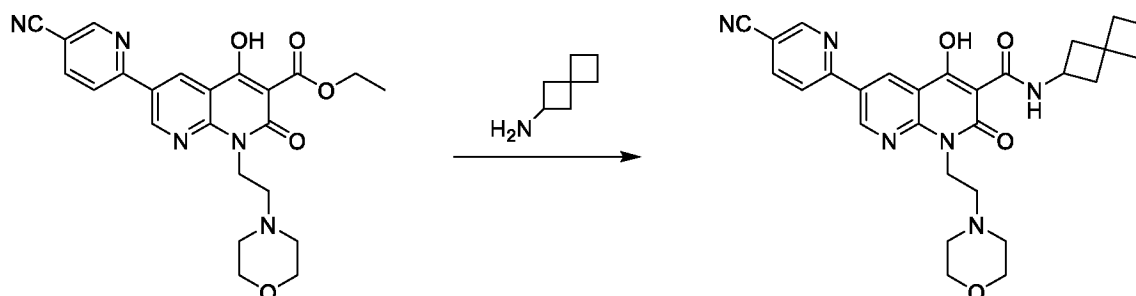
Метод ЖХ-МС

[0414] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 22 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 22)



[0415] Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0416] К смеси этил-6-(5-циано-2-пиридил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (30 мг, 66,75 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амина (8,91 мг, 80,10 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (8,63 мг, 66,75 мкмоль, 11,63 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0417] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин.) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (8,1 мг, 15,43 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0418] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,23 (br d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 9,44 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,99 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 4,70 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,40 (sxt, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 2,02 (br s, 6H), 1,91 - 1,83 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 515,3 [M+H]⁺, Rt: 2,436 мин.

Метод ЖХ-МС

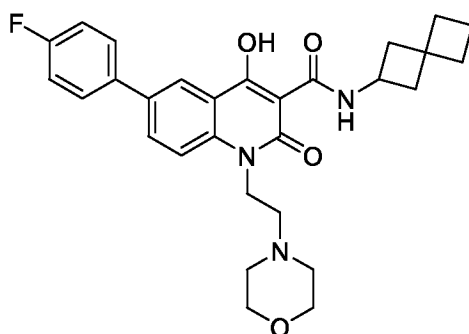
[0419] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

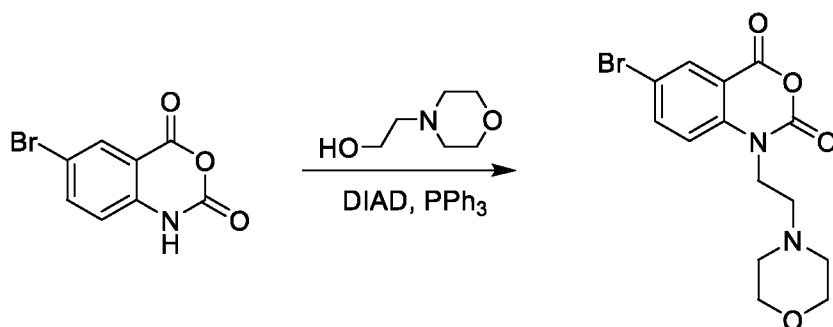
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 23 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (Соединение 23)



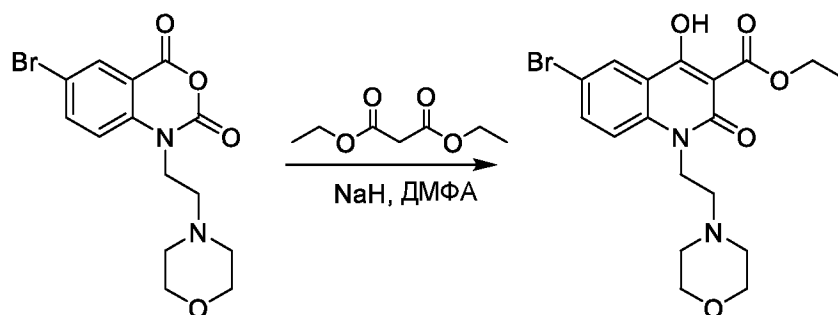
[0420] Стадия 1: 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1Н)-дион



[0421] К раствору 6-бром-1Н-3,1-бензоксазин-2,4-диона (300 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли 2-морфолиноэтанол (195,11 мг, 1,49 ммоль, 182,35 мкл, 1,2 экв.), PPh_3 (487,67 мг, 1,86 ммоль, 1,5 экв.) и DIAD (375,97 мг, 1,86 ммоль, 361,51 мкл, 1,5 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0422] Смесь промывали водой (2×5 мл), органический слой промывали солевым раствором (5 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Смесь концентрировали с получением 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1Н)-диона (350 мг, 985,41 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0423] Стадия 2: этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



[0424] К смеси NaH (78,82 мг, 1,97 ммоль, чистота 60%, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли диэтилпропандиоат (789,15 мг, 4,93 ммоль, 744,48 мкл, 5 экв.) и раствор 6-бром- 1-(2-морфолиноэтил)-3,1-бензоксазин-2,4-диона (350 мг, 985,41 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 90°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в воду (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл).

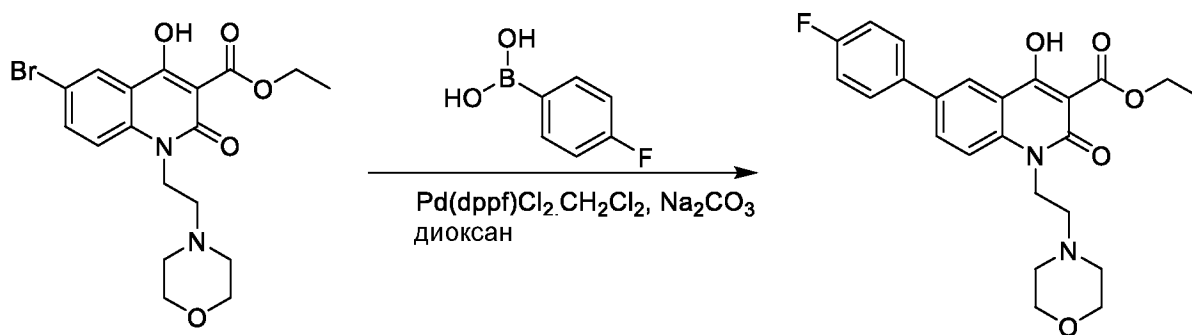
[0425] Водную фазу подкисляли до pH 3, добавляя по каплям 2 н. соляную кислоту. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (280 мг, 658,40 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0426] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,19 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,3, 9,0 Гц, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 4,56 (br t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,97 - 3,74 (m, 4H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 425,0, 427,0 [*M*+H]⁺, *Rt*: 0,902 мин.

Метод ЖХ-МС

[0427] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0428] Стадия 3: этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



[0429] Смесь (4-фторфенил)бороновой кислоты (151,35 мг, 1,08 ммоль, 2 экв.), этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксохинолин-3-карбоксилата (230 мг, 540,83 мкмоль, 1 экв.), Na₂CO₃ (114,64 мг, 1,08 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (44,17 мг, 54,08 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в воду (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл) и сушили над Na₂SO₄.

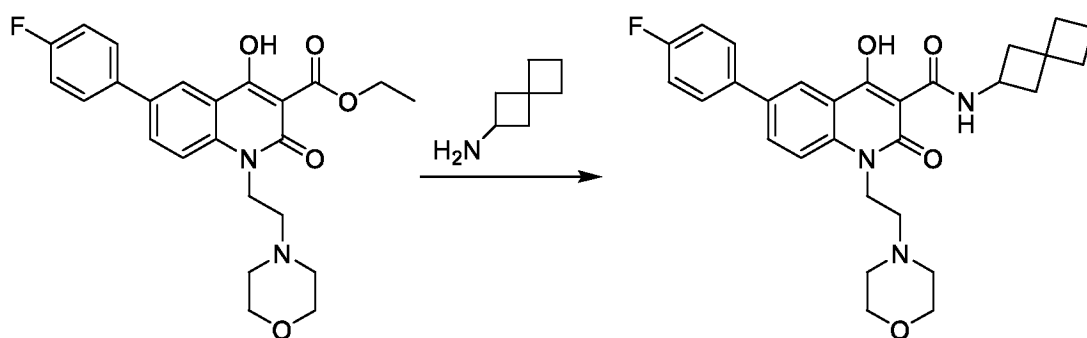
[0430] Смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1:2 до 0:1) с получением этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (130 мг, 295,14 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

[0431] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 441,1 [M+H]⁺, Rt: 1,00 мин.

Метод ЖХ-МС

[0432] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0433] Стадия 4: Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида



[0434] К раствору 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-оксохинолин-3-карбоксилата (99,78 мг, 226,53 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли спиро[3.3]гептан-2-амин (40,13 мг, 271,83 мкмоль, 1,2 экв., Cl). Перемешивали смесь при 110°C в течение 6 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0435] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (22 мг, 42,82 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

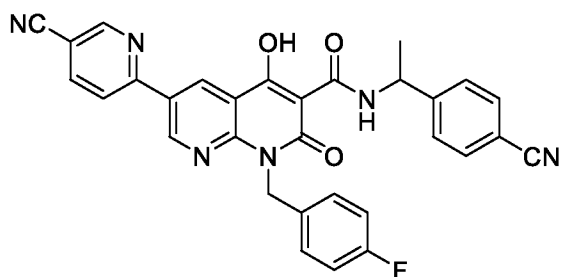
[0436] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,35 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 4H), 2,72 - 2,59 (m, 6H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 6H), 1,91 - 1,81 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 506,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,906 мин.

Метод ЖХ-МС

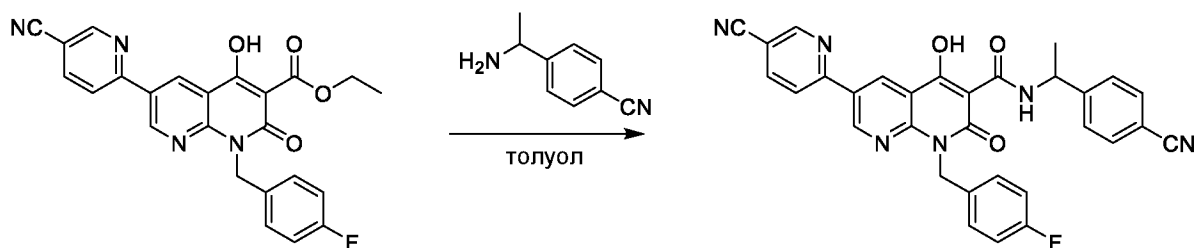
[0437] Градиент составил 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3$, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 24. Синтез N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 24)



[0438] Получение N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0439] К смеси этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-6-(5-изоциано-2-пиридил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 225,02 мкмоль, 1 экв.) и 4-(1-аминоэтил)бензонитрила (36,18 мг, 247,52 мкмоль, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (87,24 мг, 675,05 мкмоль, 117,58 мкл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0440] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 70%-90%, 7 мин) с получением N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (4,2 мг, 7,09 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

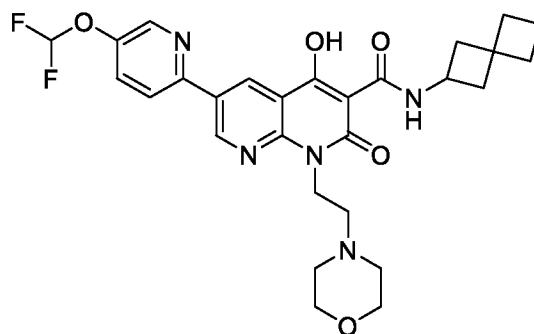
[0441] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,62 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 9,48 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 9,08 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 9,01 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 4H), 7,01 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,80 - 5,70 (m, 2H), 5,30 (quin, J = 7,0 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,138 мин.

Метод ЖХ-МС

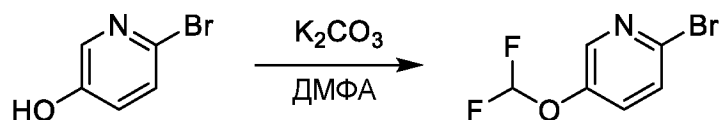
[0442] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 25 – Синтез 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 25)



[0443] Стадия 1: 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин

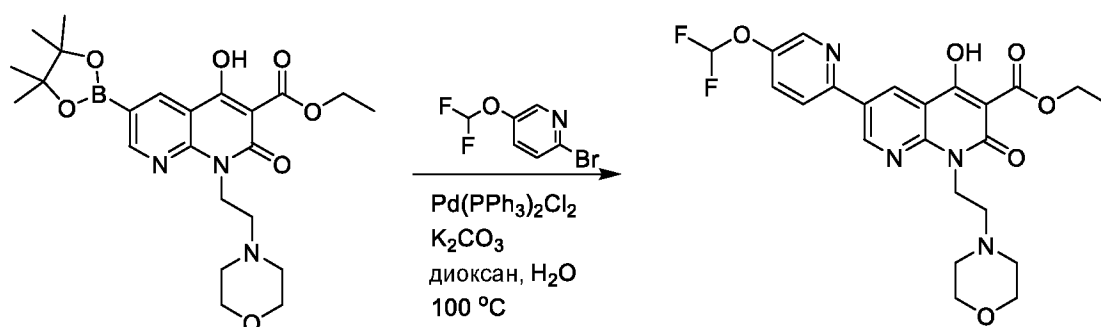


[0444] К смеси 6-бромпиридин-3-ола (400 мг, 2,30 ммоль, 1 экв.) и (2-хлор-2,2-дифторацетил)оксинатрия (700,98 мг, 4,60 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли карбонат калия (476,59 мг, 3,45 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 80°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в воду (40 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали.

[0445] Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=от 20:1 до 1:1) с получением 2-бром-5-(дифторметокси)пиридина (300 мг, 1,34 ммоль) в виде бесцветного масла.

[0446] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,28 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1H), 6,80 - 6,25 (m, 1H).

[0447] Стадия 2: этил-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



[0448] К смеси этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 211,27 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (175,20 мг, 1,27 ммоль, 6 экв.) и 2-бром-5-(дифторметокси)пиридина (70,99 мг, 316,91 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (24,41 мг, 21,13 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0449] Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 10%-40%, 10 мин) с получением этил-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (68 мг, 138,65 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

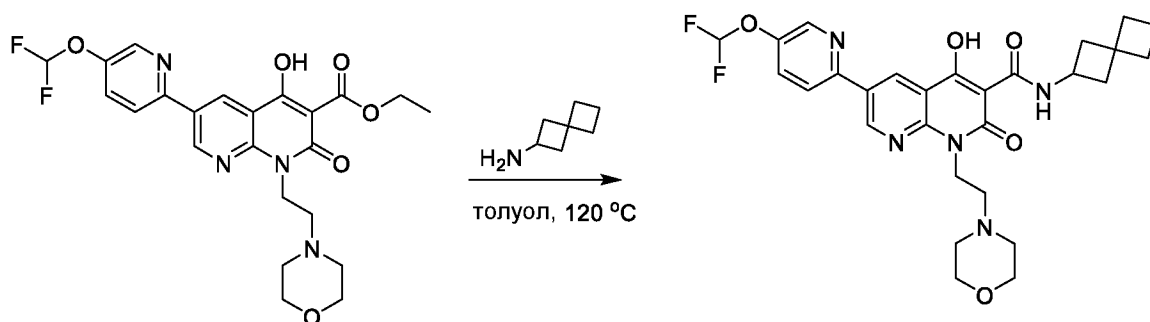
[0450] ^1H ЯМР (ET26059-548-P1C, 400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 9,39 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 3,0, 8,5 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,71 (br t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,34 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 491,3 $[M+H]^+$, Rt: 1,370 мин.

Метод ЖХ-МС

[0451] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1*30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0452] Стадия 3: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0453] К смеси этил-6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (39 мг, 79,52 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амина (10,61 мг, 95,42 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (10,28 мг, 79,52 мкмоль, 13,85 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0454] Реакционную смесь концентрировали, и остаток растирали в MeOH (0,5 мл) с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (20,1 мг, 35,46 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0455] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,31 (td, J = 1,6, 3,8 Гц, 1H), 9,48 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 2,9, 8,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,21 (m, 1H), 4,57 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 3,54 (br d, J = 4,4 Гц, 4H), 2,59 (br t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 4H), 2,42 (br d, J = 2,8 Гц, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 4H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 556,3 [M+H]⁺, Rt: 2,535 мин.

Метод ЖХ-МС

[0456] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%B в течение 1,00мин, затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

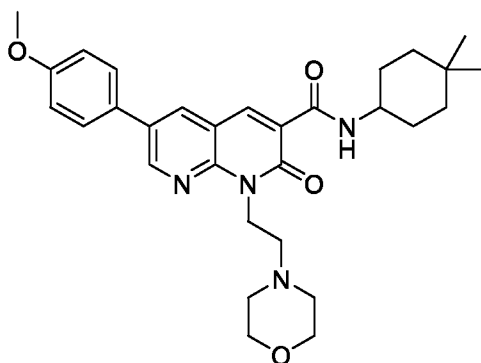
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

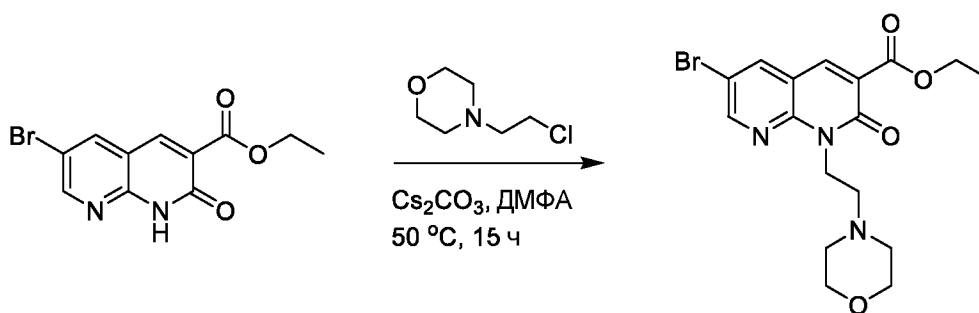
Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 26. Синтез N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 26)



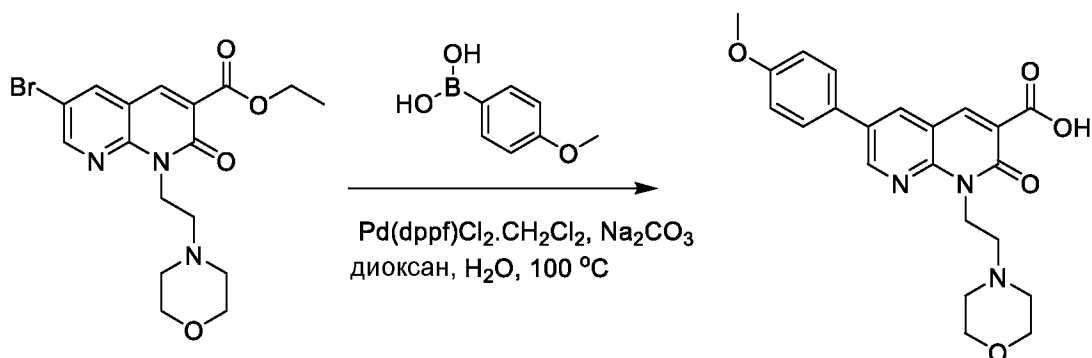
[0457] Стадия 1: этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



[0458] К раствору этил-6-бром-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (2 г, 6,73 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,14 г, 18,85 ммоль, 2,8 экв.) при 20 °C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, к смеси при 20°C добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (2,51 г, 13,46 ммоль, 2 экв., HCl), смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч. ТСХ показала полное израсходование исходного вещества и образование большого пятна. Остаток выливали в воду (200 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл).

[0459] Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир:этилацетат = 0:1) этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат с получением этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (2 г, 4,87 ммоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0460] Стадия 2: 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



[0461] К раствору (4-метоксифенил)бороновой кислоты (1,26 г, 8,29 ммоль, 2 экв.) добавляют этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (1,7 г, 4,14 ммоль, 1 экв.) в H_2O (5 мл) и диоксане (20 мл), добавляли Na_2CO_3 (878,38 мг, 8,29 ммоль, 2 экв.), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (338,39 мг, 414,37 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 100°C в течение 15 ч. ЖХМС показала полное израсходование исходного вещества и образование большого пика.

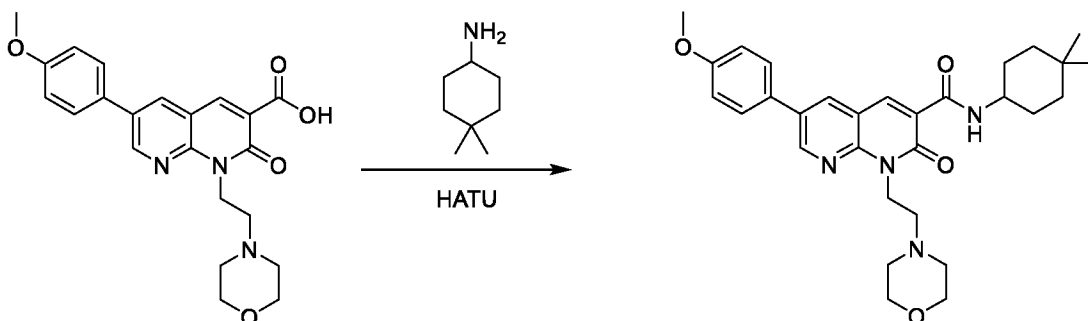
[0462] Смесь фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-32%, 10 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (1,3 г, 2,98 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0463] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,15 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77 (br d, J =8,4 Гц, 2H), 7,12 (br d, J =8,6 Гц, 2H), 4,80 (br s, 2H), 3,86 - 3,57 (m, 7H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 410,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,739 мин.

Метод ЖХ-МС

[0464] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0465] Стадия 3: Получение N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0466] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 170,97 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (130,01 мг, 341,94 мкмоль, 2 экв), ДИЭА (66,29 мг, 512,90 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси добавляли 4,4-диметилциклогексанамин (26,10 мг, 205,16 мкмоль, 1,2 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

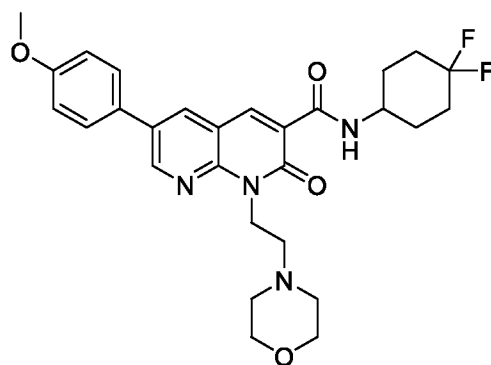
[0467] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (38,7 мг, 72,60 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0468] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,95 - 9,60 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,85 - 4,77 (m, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 2,84 - 2,57 (m, 6H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,57 - 1,26 (m, 6H), 0,97 (d, J = 7,1 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 519,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,341 мин.

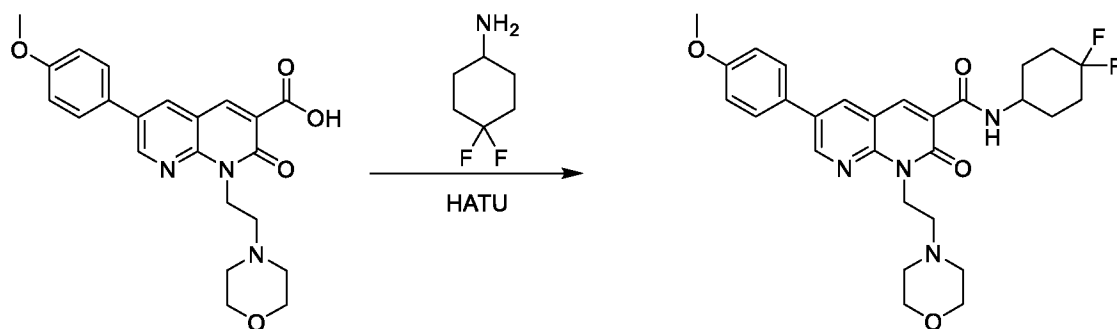
Метод ЖХ-МС

[0469] Градиент составил 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,4-3,0 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 27. Синтез N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 27)



[0470] Получение N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0471] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 170,97 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (130,01 мг, 341,94 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (66,29 мг, 512,90 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси добавляли 4,4-дифторциклогексанамин (35,21 мг, 205,16 мкмоль, 1,2 экв.,

HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

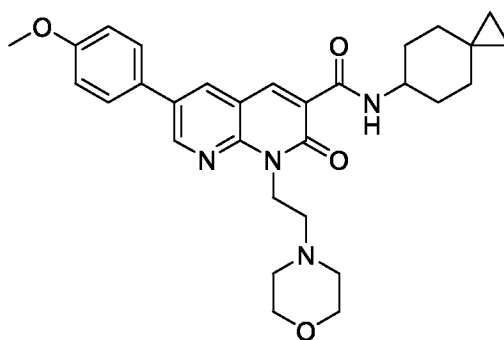
[0472] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением N-(4,4-дифторциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (26,5 мг, 49,67 мкмоль) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

[0473] ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ= 9,91 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 8,93 - 8,87 (m, 2H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,78 (br t, J=7,1 Гц, 2H), 4,14 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (br d, J=4,0 Гц, 4H), 2,74 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H), 2,12 (br s, 4H), 1,93 (br s, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 527,1 [M+H]⁺, Rt: 2,141 мин.

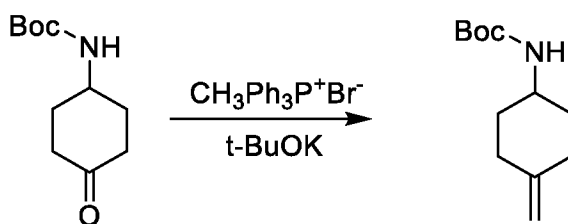
Метод ЖХ-МС

[0474] Градиент составил 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,4-3,0мин, выдержку на 95%В в течение 1,00мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 28 – Синтез 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 28)



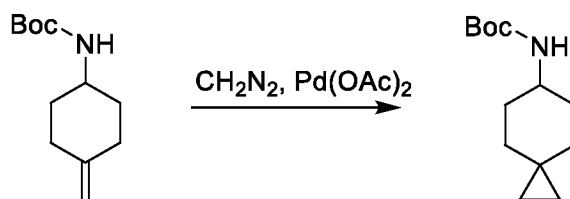
[0475] Стадия 1: трет-бутил(4-метиленциклогексил)карбамат (F2)



[0476] К раствору бромида метилтрифенилфосфония (16,75 г, 46,89 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (1 М, 47,0 мл, 2 экв.) при -20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -20°C в течение 0,5 ч, трет-бутил-N-(4-оксоциклогексил)карбамат (5 г, 23,44 ммоль, 5,00 мл, 1 экв.) добавляли в смесь при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 14,5 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. ТСХ показала, что все исходное вещество было израсходовано, и новое основное пятно представляло собой желаемый продукт. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл).

[0477] Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 0:1) с получением трет-бутил-(4-метиленциклогексил)карбамата (4 г, 18,93 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0478] Стадия 2: трет-бутилспиро[2.5]октан-6-илкарбамат (F3)

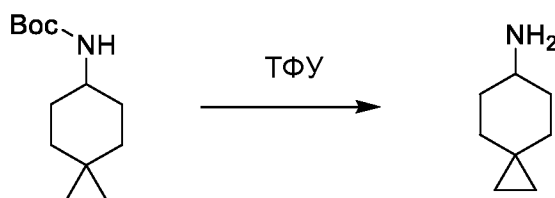


[0479] К раствору трет-бутил-N-(4-метиленциклогексил)карбамата (200 мг, 946,52 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли диазометан (39,79 мг, 946,52 мкмоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (21,25 мг, 94,65 мкмоль, 0,1 экв.) при -78°C, смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, нагревали до 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 15 часов.

[0480] ЖХМС показала образование желаемого продукта в желаемой массе. Смесь концентрировали, растворяли в ДМФА (1 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 45%- 75%, 12 мин) с получением трет-бутилспиро[2.5]октан-6-илкарбамата (6 мг, 26,63 мкмоль, выход 2,81%) в виде белого твердого вещества.

[0481] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4,54 - 4,36 (m, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,34 - 0,26 (m, 2H), 0,23 - 0,17 (m, 2H).

[0482] Стадия 3: спиро[2.5]октан-6-амин (F)



[0483] К раствору трет-бутил-N-спиро[2.5]октан-6-илкарбамата (5 мг, 22,19 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (0,2 мл) добавляли ТФУ (77,00 мг, 675,30 мкмоль, 0,05 мл, 30,43 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа.

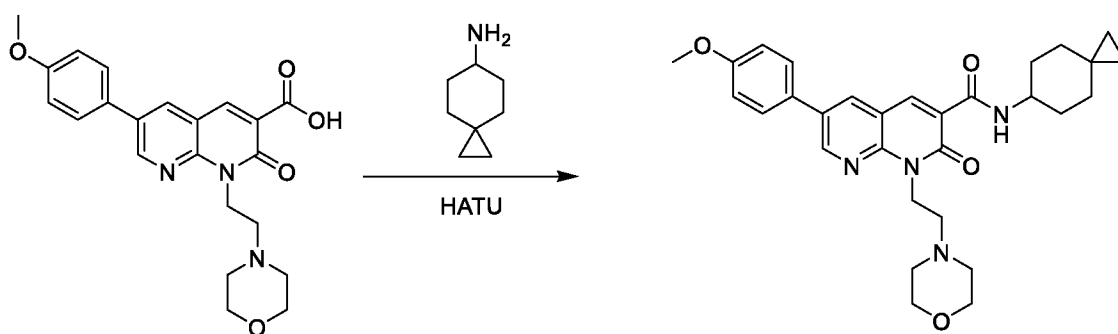
[0484] ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь концентрировали с получением спиро[2.5]октан-6-амина (2,5 мг) в виде желтого масла (использовали без дополнительной очистки).

[0485] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 126,4 $[M+1]^+$, Rt: 0,161 мин.

Метод ЖХ-МС

[0486] Градиент составлял 10-90% В за 1,15 мин, с удерживанием на уровне 90% В в течение 0,4 мин, 90-10% В за 0,01 мин, а затем удерживанием на уровне 10% В в течение 0,54 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF_3CO_2H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF_3CO_2H в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,1×30 мм phenomenex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0487] Стадия 4: Получение 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0488] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (8 мг, 19,54 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли HATU (14,86 мг, 39,08 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (7,58 мг, 58,62 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси добавляли (4-фторфенил)метанамин (25,67 мг, 205,16 мкмоль, 10,21 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

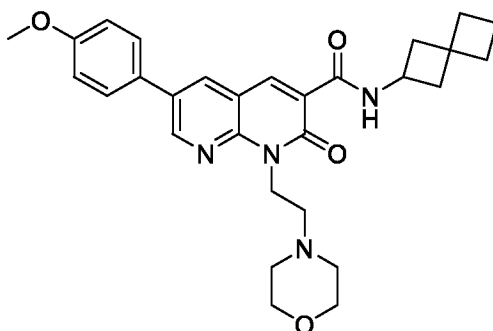
[0489] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.5]октан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (2,3 мг, 4,43 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0490] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,82 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 2H), 4,12 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 2,76 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,02 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 2H), 1,13 (br d, J = 13,5 Гц, 2H), 0,36 - 0,31 (m, 2H), 0,30 - 0,24 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 517,3 [M+H]⁺, Rt: 2,282 мин.

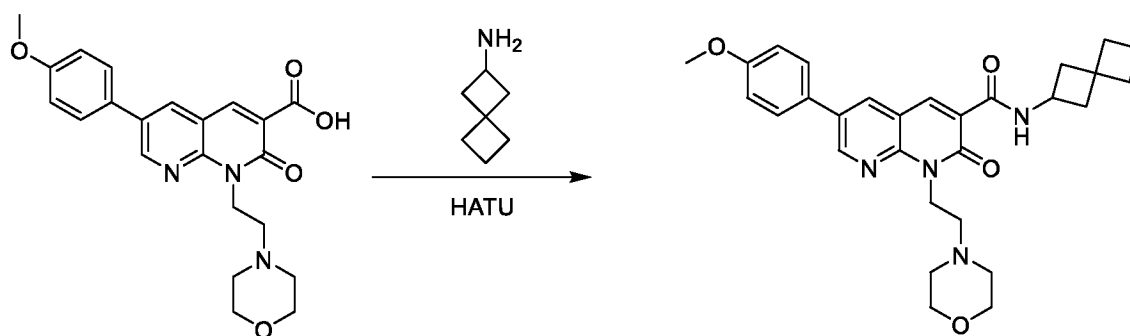
Метод ЖХ-МС

[0491] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,4-3,0мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 29 – Синтез 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 29)



[0492] Получение 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0493] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (75 мг, 183,18 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (139,30 мг, 366,36 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (71,02 мг, 549,54 мкмоль, 95,72 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси при 20°C добавляли спиро[3.3]гептан-2-амин (24,44 мг, 219,82 мкмоль, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

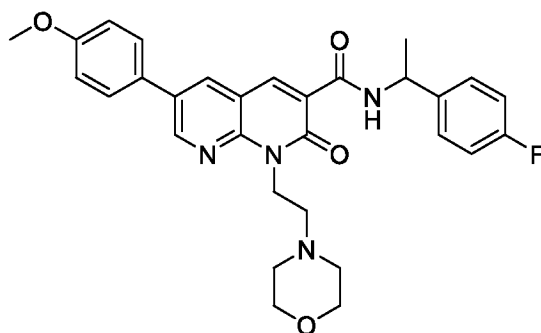
[0494] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (37,3 мг, 73,69 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0495] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,87 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,95 - 8,86 (m, 2H), 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,87 - 4,69 (m, 2H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 2,83 - 2,71 (m, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,58 - 2,46 (m, 2H), 2,10 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,90 - 1,81 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 503,3 [M+H]⁺, Rt: 2,236 мин.

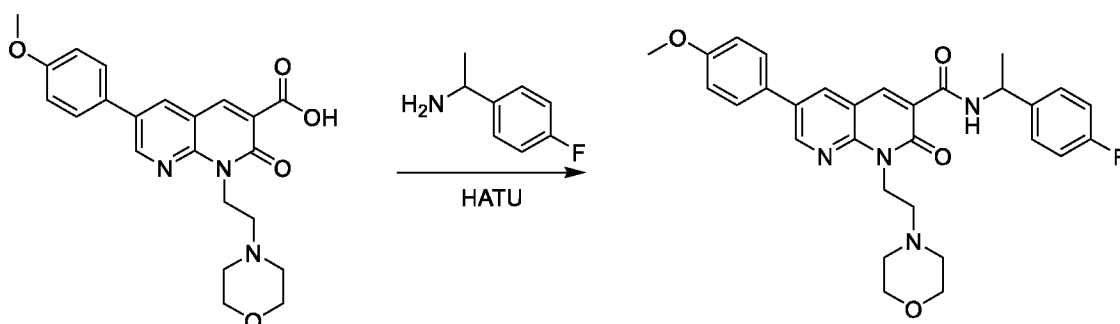
Метод ЖХ-МС

[0496] Градиент составил 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,4-3,0 мин, выдержка на 95%B за 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 30 – Синтез N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 30)



[0497] Получение N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0498] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 170,97 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (130,01 мг, 341,94 мкмоль, 2 экв), ДИЭА (66,29 мг, 512,90 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (26,17 мг, 188,06 мкмоль, 24,69 мкл, 1,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0499] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (12,1 мг, 22,35 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

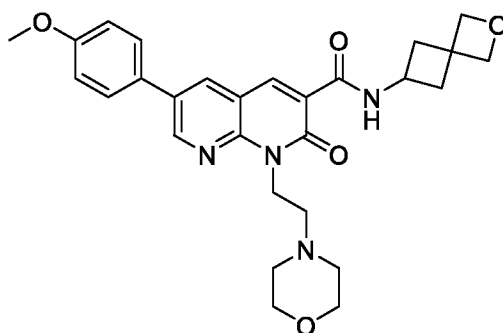
[0500] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,20 (br d, J = 7,7 Гц, 1H), 9,07 - 8,72 (m, 2H), 8,16 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 6,94 (m, 4H), 5,42 - 5,23 (m, 1H), 4,92 - 4,66 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (br t, J = 4,0 Гц, 4H), 2,76 (br t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,65 (br s, 4H), 1,61 (br s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 531,3 [M+H]⁺, Rt: 2,226 мин.

Метод ЖХ-МС

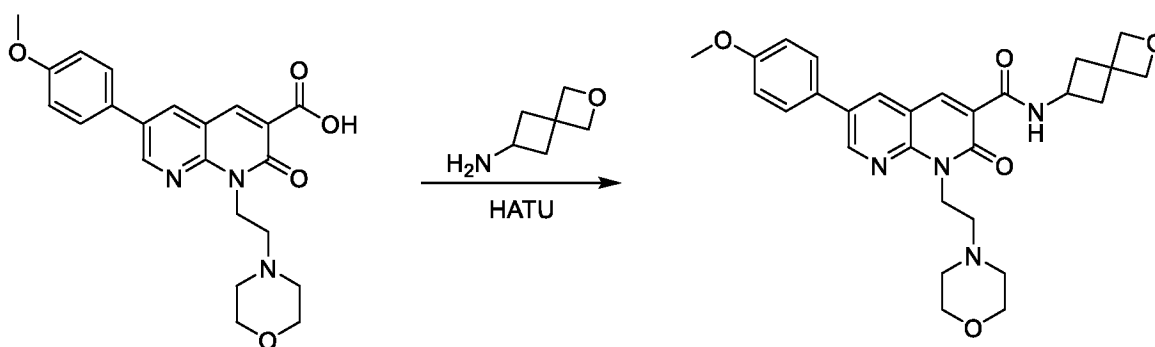
[0501] Градиент составил 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,4-3,0 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В

представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 31 – Синтез 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 31)



[0502] Получение 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0503] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 170,97 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (130,01 мг, 341,94 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (66,29 мг, 512,90 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. К смеси добавляли 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-амин (28,14 мг, 188,06 мкмоль, 1,1 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0504] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge VEN C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (21,2 мг, 41,76 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

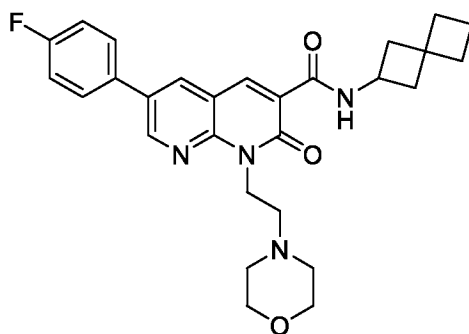
[0505] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,03 - 9,90 (m, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,86 - 4,74 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,47 -

4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 4,5$ Гц, 4H), 2,87 - 2,71 (m, 4H), 2,64 (br s, 4H), 2,37 - 2,21 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 505,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,912 мин.

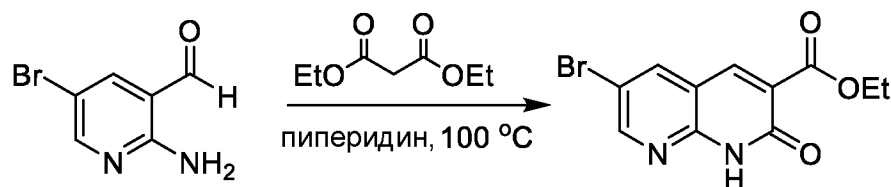
Метод ЖХ-МС

[0506] 5_95AB_6 мин-220: Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,4-3,0 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока была 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 32 – Синтез 6-(4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 32)



[0507] Стадия 1: трет-бутил-(4-метиленциклогексил)карбамат

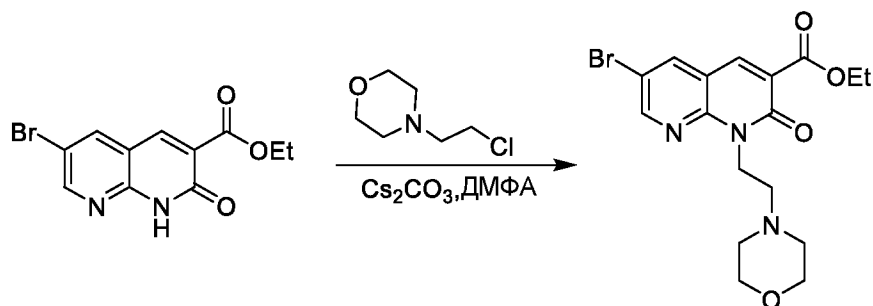


[0508] Раствор 2-амино-5-бромпиридин-3-карбальдегида (6 г, 29,9 ммоль, 1 экв.), диэтилпропандиоата (47,8 г, 298 ммоль, 45 мл, 10 экв.) и пиперидина (12,7 г, 149 ммоль, 14,7 мл, 5,0 экв.) нагревали до 100°C в течение 12 часов.

[0509] ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) показала, что исходное вещество было пошлощено и обнаружено новое пятно. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл) с получением трет-бутил-(4-метиленциклогексил)карбамата (6 г, 20,2 ммоль) в виде белого твердого вещества (использовали на следующей стадии без очистки).

[0510] ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,61 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

[0511] Стадия 2: этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат

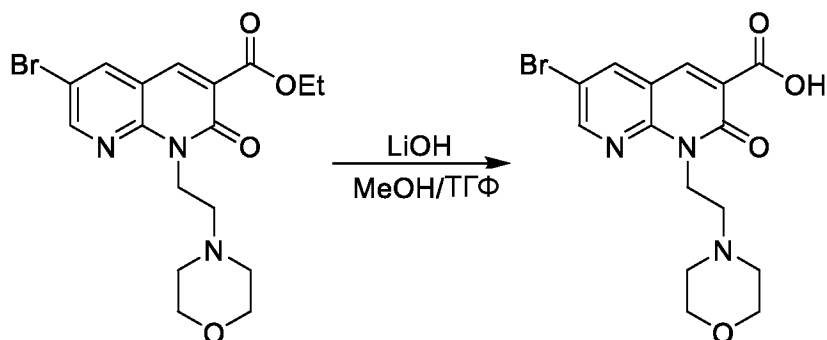


[0512] Этил-6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (3 г, 10,1 ммоль, 1 экв.) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (3,76 г, 20,2 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в ДМФА (50 мл). В реакционный раствор добавляли Cs_2CO_3 (9,87 г, 30,3 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали раствор при 50°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Добавляли воду (100 мл) и этилацетат (50 мл), и смесь перемешивали в течение 5 минут. Две фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл).

[0513] Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл) с получением этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (3 г, 7,31 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0514] ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 2H), 4,43 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,67 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 2,70 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,61 (br d, J = 3,9 Гц, 4H), 1,42 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

[0515] Стадия 3: 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



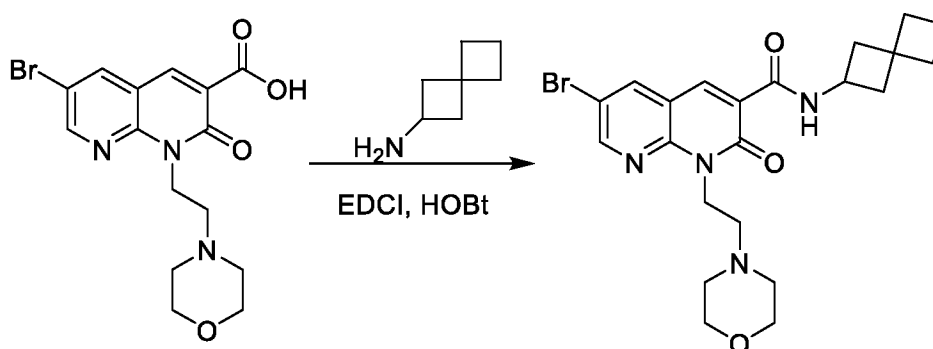
[0516] Этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (1 г, 2,44 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл). $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (409 мг, 9,75 ммоль, 4,0 экв.) добавляли в реакционный раствор. Перемешивали смесь при 30°C в

течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. К реакционной смеси по каплям добавляли 6 н. HCl для доведения pH до 4-5. Реакционный раствор перемешивали при 30 °С в течение 5 мин.

[0517] Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (0,8 г, 2,09 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0518] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,92 (s, 1H), 8,91-8,80 (m, 2H), 4,80 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,94 (br s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 3,64 (br s, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H).

[0519] Стадия 4: 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

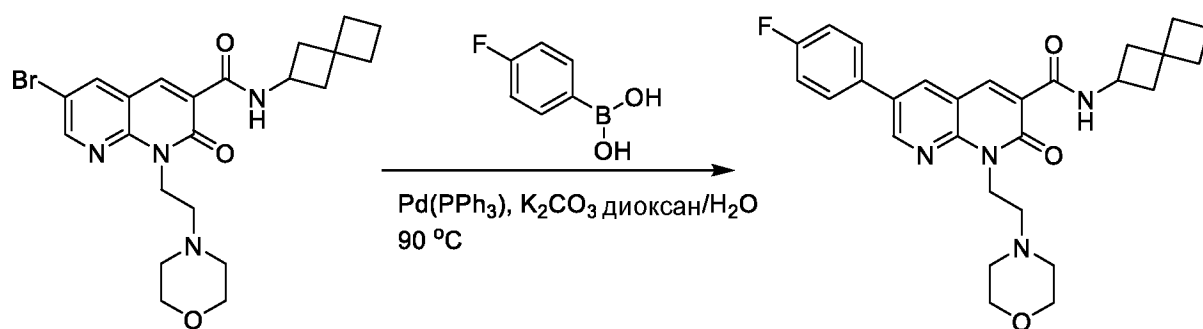


[0520] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (700 мг, 1,83 ммоль, 1 экв.), спиро[3.3]гептан-2-амин (270 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв., HCl), EDCI (702 мг, 3,66 ммоль, 2,0 экв.) и HOBT (495 мг, 3,66 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при 30°С в течение 5 мин. Затем ТЭА (927 мг, 9,16 ммоль, 1,27 мл, 5,0 экв.) добавляли в реакционный раствор. Перемешивали смесь при 30°С в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. К реакционному раствору добавляли метил-трет-бутиловый эфир (20 мл).

[0521] Суспензию перемешивали при 30°С в течение 5 мин. и в результате твердое вещество собирали фильтрованием, промывали H₂O (10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (500 мг, 1,05 ммоль) в виде белого твердого вещества (используется на следующей стадии без очистки).

[0522] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,59 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,53 (br t, J = 4,2 Гц, 4H), 2,59 (br s, 2H), 2,42 (ddd, J = 2,4, 7,2, 9,4 Гц, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 4H), 1,85 - 1,76 (m, 2H).

[0523] Стадия 5: Получение 6-(4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0524] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (10 мг, 21,0 мкмоль, 1 экв.), (4-фторфенил)бороновую кислоту (4,42 мг, 31,6 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(PPh₃)₄ (2,43 мг, 2,10 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (7,27 мг, 52,6 мкмоль, 2,5 экв.) растворяли в диоксане (0,5 мл) и H₂O (0,1 мл). Перемешивали суспензию при 90°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и реакционные смеси объединяли.

[0525] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04%НCl)-CH₃CN]; В%: 35%-63%, 10 мин) с получением 6-(4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (10 мг, 17,8 мкмоль, НCl) в виде белого твердого вещества.

[0526] ¹Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 5,01 (br t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,06 - 3,47 (m, 10H), 2,59 - 2,46 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,92 - 1,83 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 491,2 (M+H)⁺, Rt: 2,28 мин.

Метод ЖХ-МС

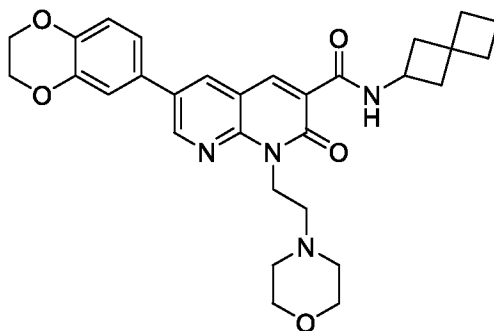
[0527] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

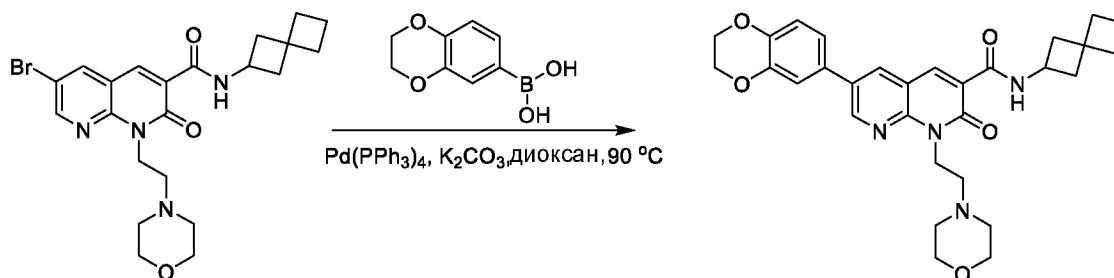
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 33 – Синтез 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 33)



[0528] Получение 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0529] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (30 мг, 63,1 мкмоль, 1 экв.), 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илбороновую кислоту (11,4 мг, 63,1 мкмоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (7,29 мг, 6,31 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (21,8 мг, 158 мкмоль, 2,5 экв.) растворяли в диоксане (1 мл) и H₂O (0,5 мл).

Перемешивали суспензию при 90°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Одну дополнительную пробирку устанавливали, как описано выше, и реакционные смеси объединяли.

[0530] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-CH₃CN]; В%: 35%- 65%, 10 мин) с получением 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3] гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (14 мг, 24,5 мкмоль, HCl) в виде желтого твердого вещества.

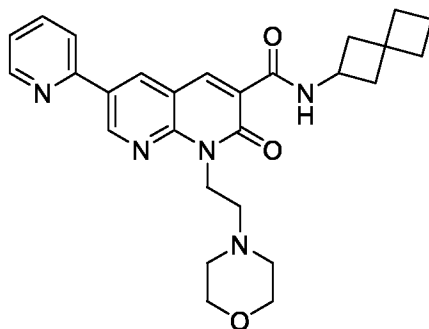
[0531] ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,93 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,02 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,11 - 3,37 (m, 10 H), 2,55 - 2,47 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,84 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 531,3 (M+H)⁺, Rt: 2,264 мин.

Метод ЖХ-МС

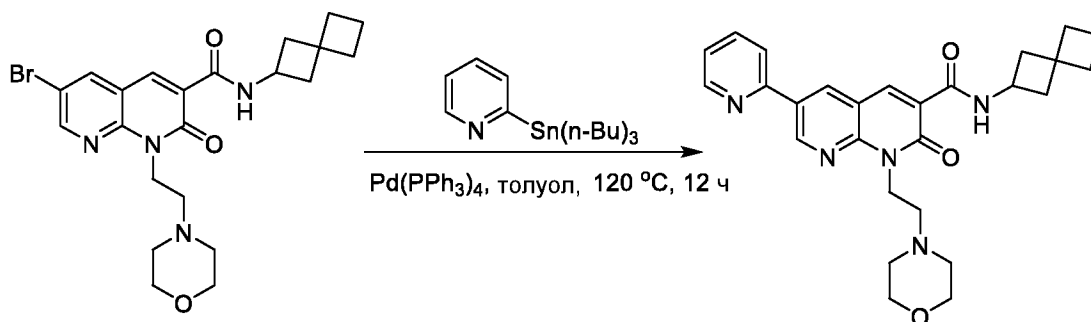
[0532] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 34 – Синтез 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 34)



[0533] Получение 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0534] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (10 мг, 21,0 мкмоль, 1 экв.), трибутил(2-пиридил)станнан (11,6 мг, 31,6 мкмоль, 1,5 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (2,43 мг, 2,10 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в толуоле (0,5 мл). Перемешивали суспензию при 120°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и объединяли обе реакционные смеси. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и объединяли обе реакционные смеси.

[0535] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-CH₃CN]; В%: 25%- 55%, 10 мин) с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (4,5 мг, 8,82 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0536] ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 9,37 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,85 (br d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 7,79 (br t, J = 6,4 Гц, 1H), 5,06 (br t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,13 (br d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,91 - 3,77 (m, 4H), 3,73 (br t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 4H), 1,90 (q, J = 7,8 Гц, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 474,2 ($M+H$) $^+$, Rt: 2,003 мин.

Метод ЖХ-МС

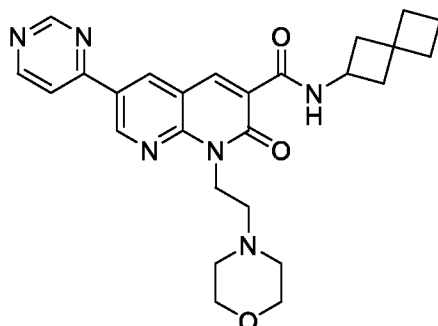
[0537] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

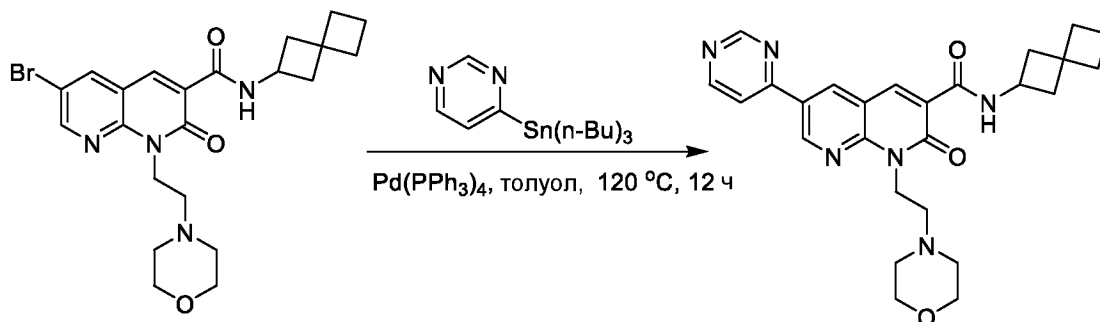
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 35 – Синтез 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-4-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 35)



[0538] Получение 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-4-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0539] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (10 мг, 21,04 мкмоль, 1 экв.), трибутил(пиримидин-4-ил)станнан (11,7 мг, 31,6 мкмоль, 1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,43 мг, 2,10 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в толуоле (0,5 мл). Перемешивали суспензию при 120°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное

израсходование исходного вещества и образование нового пика. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и реакционные смеси объединяли.

[0540] Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-CH₃CN]; В%: 15%-40%, 10 мин) с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-4-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (6,5 мг, 12,7 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0541] ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,29 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,19 (dd, J = 1,5, 5,4 Гц, 1H), 5,07 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,91 - 3,70 (m, 6H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,57 - 2,50 (m, 2H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 4H), 1,94 - 1,86 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 475,3 (M+H)⁺, Rt: 1,915 мин.

Метод ЖХ-МС

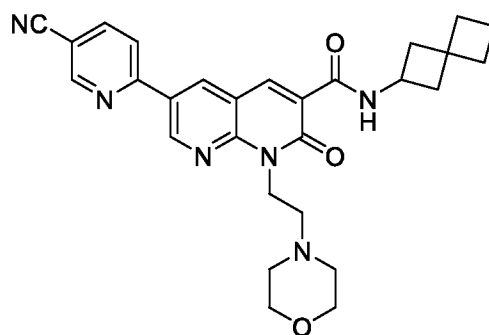
[0542] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

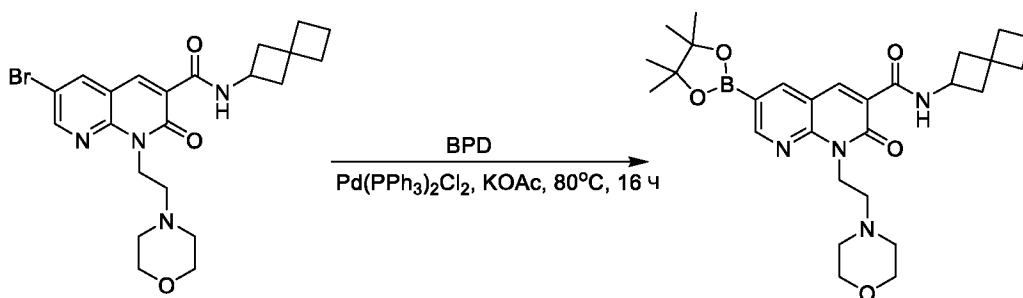
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 36 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 36)



[0543] Стадия 1: 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0544] 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (250 мг, 526 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (200 мг, 789 мкмоль, 1,5 экв.), KOAc (155 мг, 1,58 ммоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36,9 мг, 52,6 мкмоль, 0,1 экв.) растворяли в диоксане (10 мл). Суспензию нагревали до 80°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (30 мл), и смесь перемешивали в течение 5 минут. Две фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл).

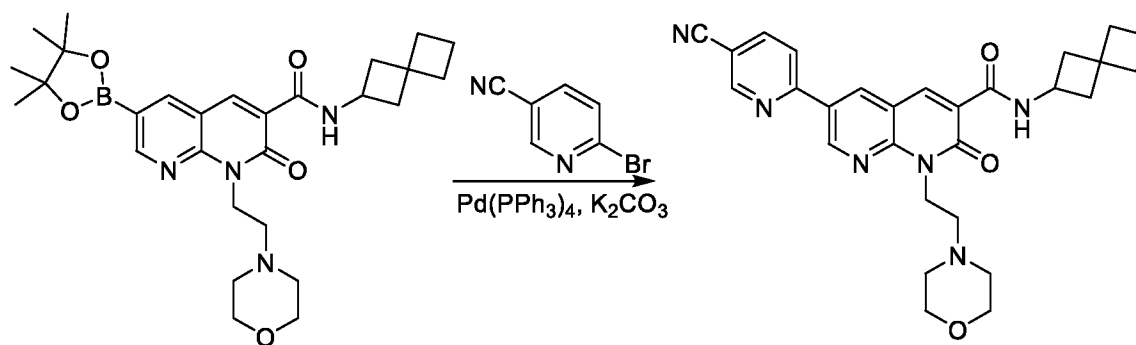
[0545] Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (300 мг) в виде черного твердого вещества (используется на следующей стадии без дополнительной очистки).

[0546] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 441,2 (M-82)⁺, Rt: 1,024 мин.

Метод ЖХ-МС

[0547] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0548] Стадия 2: Получение 6-(5-изоцианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0549] 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50 мг, 95,7 мкмоль, 1 экв.), 6-бромпиридин-3-карбонитрил (26,3 мг, 144 мкмоль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11,1 мг, 9,57 мкмоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (26,5 мг, 191 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в диоксане (2 мл) и H_2O (0,5 мл). Суспензию нагревали до 80°C в течение 3 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

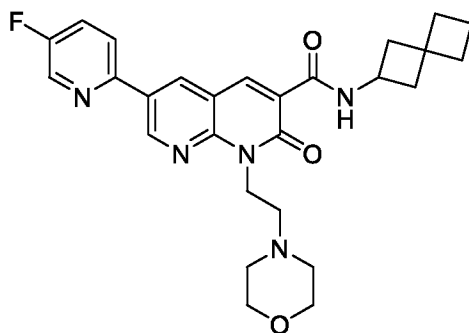
[0550] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Gilson Auto-Purification System) с получением 6-(5-изоцианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (2,0 мг, 3,74 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0551] ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ = 9,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 2H), 5,05 (br t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,38 (br t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,20 - 3,62 (m, 8H), 3,31 (s, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,93 - 1,84 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 499,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt: 2,095 мин.

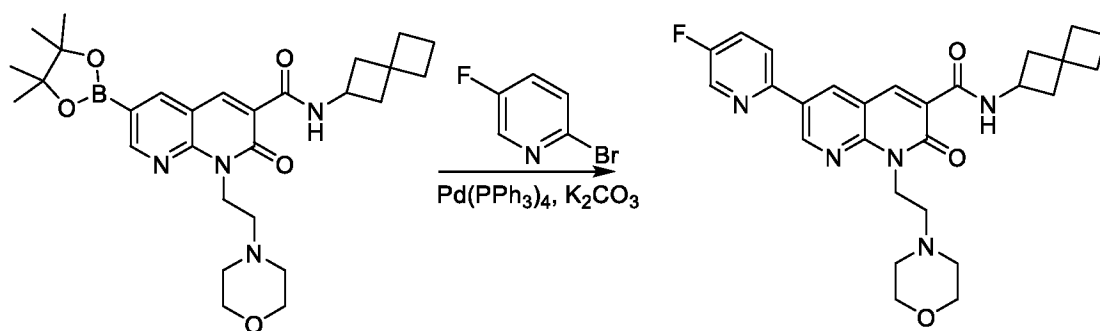
Метод ЖХ-МС

[0552] Градиент составил 5%B за 0,4 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 37 – Синтез 6-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 37)



[0553] Получение 6-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0554] 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (50 мг, 95,7 мкмоль, 1 экв.), 2-бром-5-фторпиридин (25,3 мг, 143 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(PPh₃)₄ (11,1 мг, 9,57 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (26,5 мг, 191 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл). Суспензию нагревали до 80°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0555] Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Gilson Auto-Purification System) с получением 6-(5-фторпиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (2,0 мг, 3,74 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества.

[0556] ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 3,9, 8,8 Гц, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 5,05 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,13 (br d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,89 - 3,70 (m, 6H), 3,35 (br d, J = 3,4 Гц, 2H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,16 - 2,11 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 4H), 1,90 - 1,88 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 492,2 (M+H)⁺, Rt: 2,100 мин.

Метод ЖХ-МС

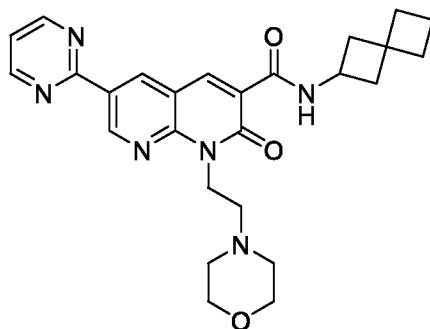
[0557] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%B в течение 1,00мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

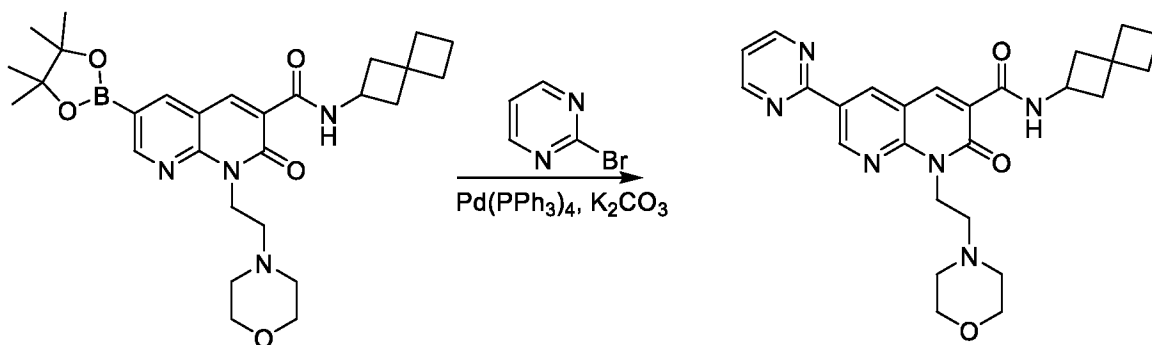
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 38 – Синтез 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 38)



[0558] Получение 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0559] 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (70 мг, 134 мкмоль, 1 экв.), 2-бромпиримидин (32,0 мг, 201 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(PPh₃)₄ (15,5 мг, 13,4 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (37,0 мг, 268 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл).

Суспензию нагревали до 80°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0560] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-CH₃CN]; В%: 20%- 45%, 10 мин) с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (9 мг, 19,0 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0561] ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,77 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,32 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,94 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 5,07 (br t, J = 6,1 Гц, 2H), 4,37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,23 - 3,43 (m, 8H), 2,55 - 2,52 (m, 2H), 2,15 - 2,13 (m, 2H), 1,99 –

1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,88 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 475,3 ($M+H$)⁺, Rt: 1,954 мин.

Метод ЖХ-МС

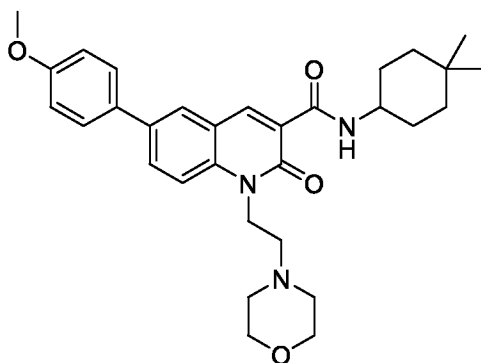
[0562] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5%В через 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

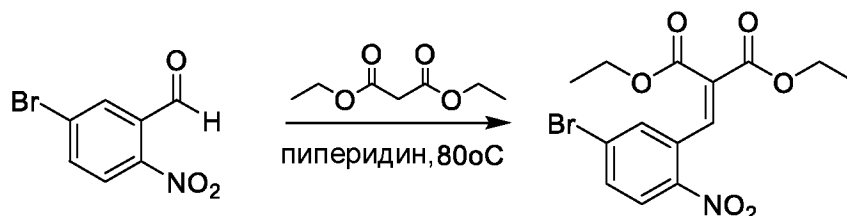
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 39. Синтез N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (Соединение 39)



[0563] Стадия 1: диэтил-2-(5-бром-2-нитробензилиден)малонат



[0564] К раствору 5-бром-2-нитробензальдегида (2 г, 8,70 ммоль, 1 экв.) в диэтилпропандиоате (8,36 г, 52,17 ммоль, 7,9 мл, 6 экв.) добавляли AcOH (2,09 г, 34,78 ммоль, 2,0 мл, 4 экв.) и пиперидин (888,44 мг, 10,43 ммоль, 1,0 мл, 1,2 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ (50 г) и концентрировали.

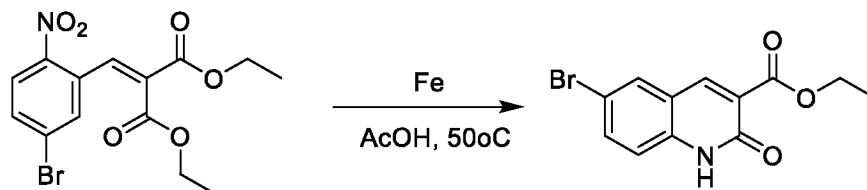
[0565] Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат=от 50:1 до 1:1) с получением диэтил-2-(5-бром-2-нитробензилиден)малоната (4 г, 7,52 ммоль) в виде желтого масла.

[0566] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,19 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,30 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 372,0, 374,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,359 мин.

Метод ЖХ-МС

[0567] 5-95AB_4,5 мин. Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), с удерживанием на уровне 95% В в течение 0,50 мин. 95-5% В (3,50-3,00 мин). 3,51 мин), 5% В за 3,51 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0568] Стадия 2: этил-6-бром-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



[0569] К раствору диэтил-2-[(5-бром-2-нитрофенил)метилен]пропандиоата (3,3 г, 8,87 ммоль, 1 экв.) в AcOH (20 мл) добавляли Fe (1,24 г, 22,17 ммоль, 2,5 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 85°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0570] Смесь фильтровали, и полученное красное твердое вещество собирали путем фильтрации (этил-6-бром-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат, 2 г, 6,75 ммоль, использовали без дополнительной очистки).

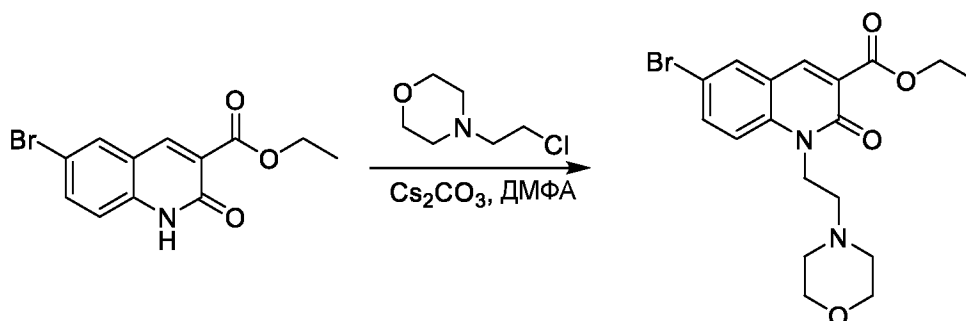
[0571] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 12,34 - 11,88 (m, 1H), 8,66 - 8,36 (m, 1H), 8,32 - 7,99 (m, 1H), 7,98 - 7,66 (m, 1H), 7,47 - 7,01 (m, 1H), 4,29 (br d, J = 3,1 Гц, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 295,9, 297,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,383 мин.

Метод ЖХ-МС

[0572] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В

за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), с удерживанием на уровне 95% В в течение 0,50 мин. 95-5% В (3,50-3,00 мин). 3,51 мин), 5% В за 3,51 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0573] Стадия 3: этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



[0574] К раствору этил-6-бром-2-оксо-1Н-хинолин-3-карбоксилата (1 г, 3,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,95 г, 15,20 ммоль, 4,5 экв.) при 25°C.

Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. 4-(2-хлорэтил)морфолин (2,51 г, 13,51 ммоль, 4 экв., HCl) добавляли в смесь при 50°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 11 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в HCl (200 мл, 0,1 М), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 (50 г) и концентрировали.

[0575] Остаточный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол = от 100:1 до 1:1) с получением этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (180 мг, 439,80 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

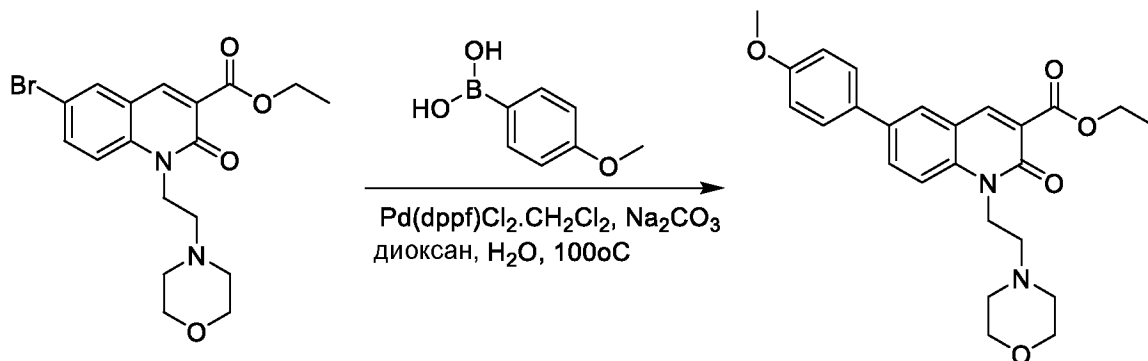
[0576] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,30 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 2,3, 9,1 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Гц, 4H), 3,78 - 3,66 (m, 4H), 2,74 - 2,48 (m, 6H), 1,42 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 409,0, 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,921 мин.

Метод ЖХ-МС

[0577] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение

0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0578] Стадия 4: этил-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилат



[0579] К раствору этил-6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксохинолин-3-карбоксилата (160 мг, 390,94 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) добавляли Na_2CO_3 (82,87 мг, 781,87 мкмоль, 2 экв.) и (4-метоксифенил)бороновую кислоту (118,81 мг, 781,87 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (31,93 мг, 39,09 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота при 25°C . Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

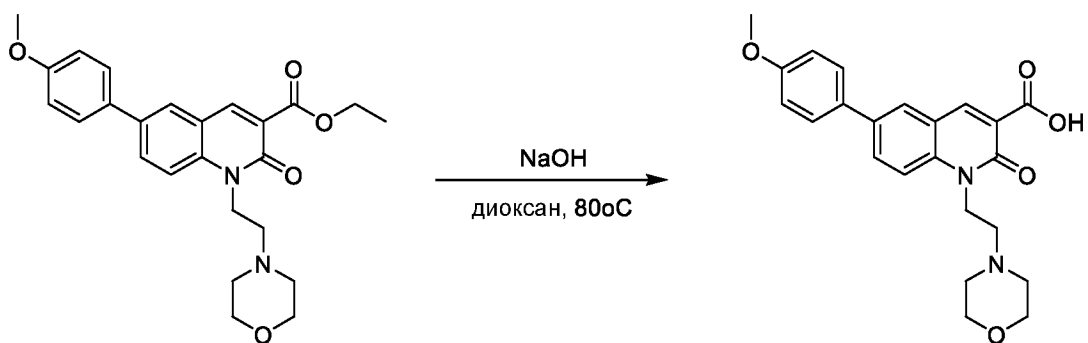
[0580] Смеси выливали в NH_4Cl (15 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл), органический слой промывали солевым раствором (3 мл), сушили над Na_2SO_4 (5 г) и концентрировали с получением этил-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (110 мг, 252,01 мкмоль) в виде желтого масла (использовали без дополнительной очистки).

[0581] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t : 2,118 мин.

Метод ЖХ-МС

[0582] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0583] Стадия 5: 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота



[0584] К раствору этил-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксохинолин-3-карбоксилата (99,77 мг, 228,58 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,8 мл, 7,00 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в HCl (20 мл, 0,5 н.), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ (20 г) и концентрировали с получением желаемого продукта (93 мг, 227,69 мкмоль) в виде коричневого масла.

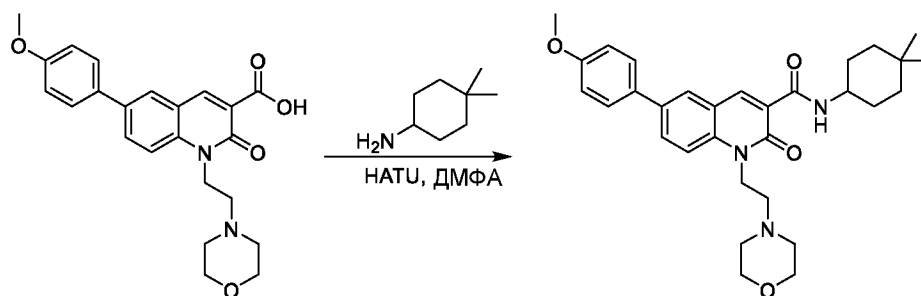
[0585] Смеси выливали в NH₄Cl (15 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл), органический слой промывали солевым раствором (3 мл), сушили над Na₂SO₄ (5 г) и концентрировали с получением этил-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (110 мг, 252,01 мкмоль) в виде желтого масла (использовали без дополнительной очистки).

[0586] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,98 (s, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,60 (br t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,72 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,64 (br d, *J* = 4,2 Гц, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 409,2 [M+H]⁺, *Rt*: 1,427 мин.

Метод ЖХ-МС

[0587] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин). мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0588] Стадия 6: Получение N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида



[0589] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (90 мг, 220,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (125,67 мг, 330,52 мкмоль, 1,5 экв.) и ДИЭА (56,96 мг, 440,69 мкмоль, 76 мкл, 2 экв.) и 4,4-диметилциклогексанамина (33,64 мг, 264,42 мкмоль, 1,2 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

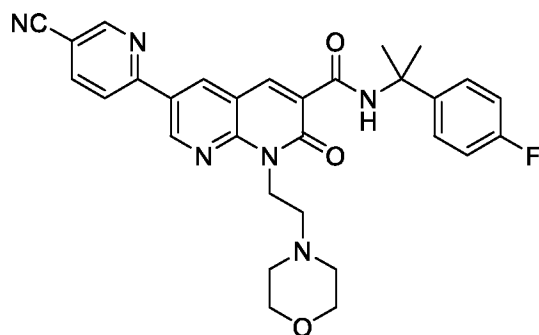
[0590] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением N-(4,4-диметилциклогексил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (20 мг, 38,17 мкмоль, 17,32% выход, чистота 98,8%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0591] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,80 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 3,97 (br dd, J = 3,2, 7,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 - 3,64 (m, 4H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,64 (br d, J = 4,1 Гц, 4H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,54 - 1,30 (m, 6H), 0,97 (d, J = 6,4 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 518,4 [M+H]⁺, Rt: 1,128мин.

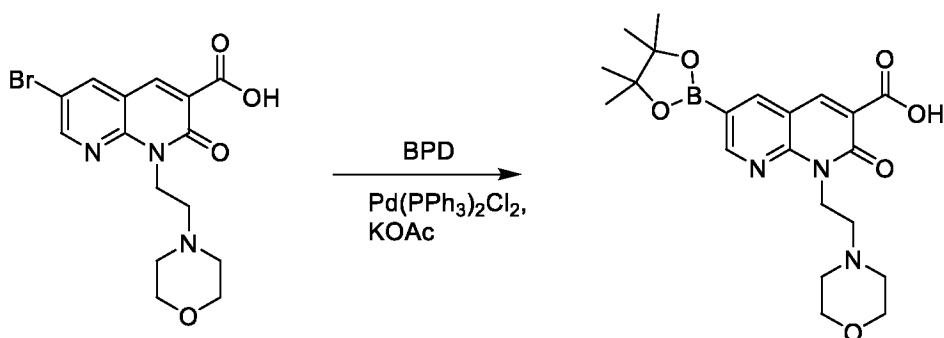
Метод ЖХ-МС

[0592] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин). мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 40 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 40)



[0593] Стадия 1: 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



Способ 1:

[0594] Смесь 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (350 мг, 915,73 мкмоль, 1 экв.), BPD (1,86 г, 7,33 ммоль, 8 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (64,27 мг, 91,57 мкмоль, 0,1 экв.), KOAc (269,62 мг, 2,75 ммоль, 3 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов.

[0595] ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл).

[0596] Объединенные водные слои промывали 2М HCl (3 мл), и полученное твердое вещество фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, 465,90 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0597] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 348,2 [M+H]⁺, Rt: 0,454 мин.

Метод ЖХ-МС

[0598] Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0×30 мм (частицы 3 мкм).

Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а

подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле

для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,50 мин. 5% В за 0,25 мин, 5-95% В (0,25-2,25 мин), 95-100% В (2,25-4,05 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,43 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–4,05 мин) и 1,2 мл/мин (4,05–4,5 мин).

Способ 2:

[0599] Смесь 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 313,96 мкмоль, 1 экв.), BPD (637,82 мг, 2,51 ммоль, 8 экв.), KOAc (92,44 мг, 941,89 мкмоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22,04 мг, 31,40 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (7 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0600] Смесь разбавляли водой (3 мл), экстрагировали этилацетатом (3×3 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 186,36 мкмоль) в виде белого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0601] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 348,2 [M+H]⁺, Rt: 0,532 мин.

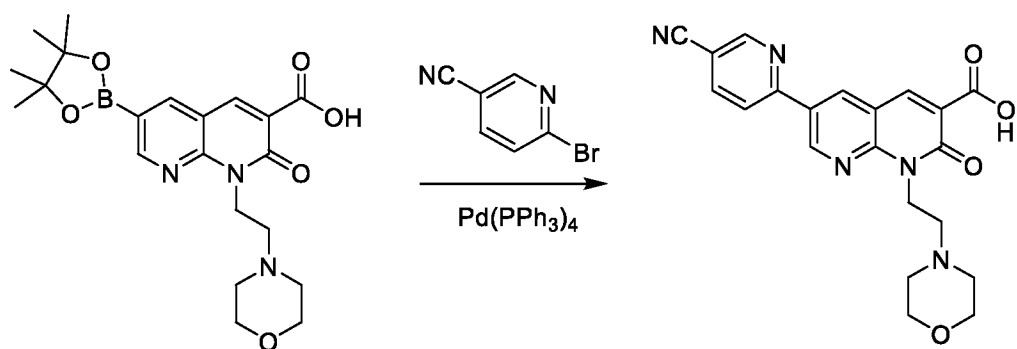
Метод ЖХ-МС

[0602] Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0×30 мм (частицы 3 мкм).

Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

[0603] Стадия 2: 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



Способ 1:

[0604] Смесь 6-бромпиридин-3-карбонитрила (63,95 мг, 349,43 мкмоль, 1 экв.), 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 349,43 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (144,88 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (40,38 мг, 34,94 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0605] Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие с HCl) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 74,00 мкмоль, 21,1) в виде желтого твердого вещества.

[0606] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 406,2 $[M+H]^+$, Rt: 0,878 мин.

Метод ЖХ-МС

[0607] Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0×30 мм (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,50 мин. 5% В за 0,25 мин, 5-95% В (0,25-2,25 мин), 95-100% В (2,25-4,05 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,43 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–4,05 мин) и 1,2 мл/мин (4,05–4,5 мин).

Способ 2:

[0608] Смесь 6-бромпиридин-3-карбонитрила (42,63 мг, 232,95 мкмоль, 1 экв.), 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 232,95 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (96,59 мг, 698,86 мкмоль, 3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (26,92 мг, 23,30 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл)

дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0609] Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 148,00 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

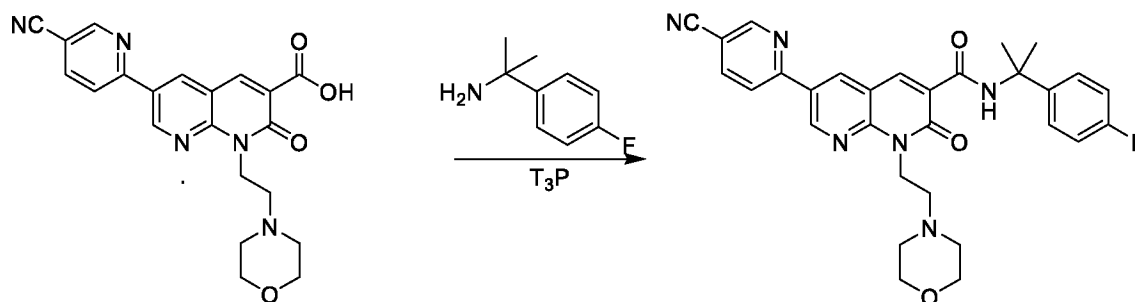
[0610] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 406,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,038 мин.

Метод ЖХ-МС

[0611] Для хроматографии использовали колонку Luna-C 18 2,0×30 мм (частицы 3 мкм).

Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

[0612] Стадия 3: Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0613] Смесь 2-(4-фторфенил)пропан-2-амин (30,23 мг, 197,33 мкмоль, 2 экв.), 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 98,67 мкмоль, 1 экв.), ДИЭА (76,51 мг, 592,00 мкмоль, 103,12 мкл, 6 экв.), ТЗР (251,15 мг, 394,67 мкмоль, 234,72 мкл, чистота 50%, 4 экв.) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при $20^\circ C$ в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0614] Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-

дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (20 мг, 37,00 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

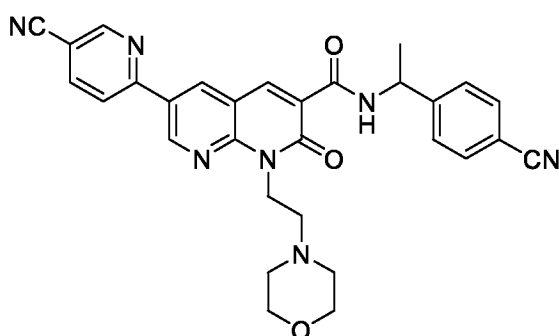
[0615] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,05 (s, 1H), 9,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 1,4, 8,5 Гц, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 5,5, 8,4 Гц, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 3,54 (br t, J = 3,7 Гц, 4H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 4H), 1,72 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 541,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,137 мин.

Метод ЖХ-МС

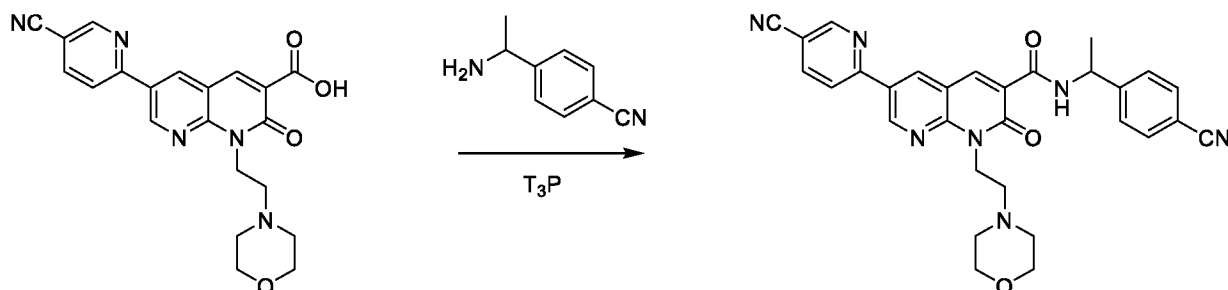
[0616] Градиент составил 5%В за 0,40мин и 5-95%В за 0,40-3,40мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку xbridge shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 41. Синтез N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 41)



[0617] Получение N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0618] К раствору 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 98,67 мкмоль, 1 экв.) и 4-(1-аминоэтил)бензонитрила (21,64 мг, 148,00 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли ДИЭА (76,51 мг, 592,00 мкмоль, 103,12 мкл, 6 экв.) и ТЗР (125,58 мг, 197,33 мкмоль, 117,36 мкл, чистота 50%, 2 экв.).

Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

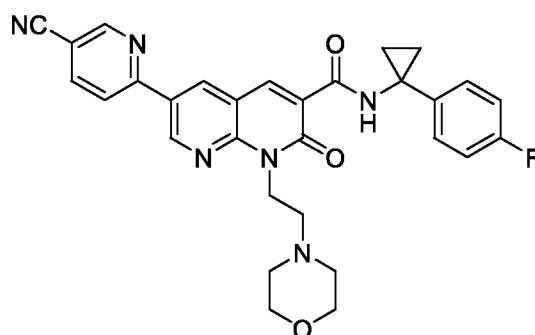
[0619] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (27,9 мг, 52,29 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0620] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,01 - 9,94 (m, 1H), 9,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,19 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 9,15 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,95 - 8,88 (m, 1H), 8,49 (dd, J = 1,7, 8,3 Гц, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 4H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 4H), 1,54 (br d, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 534,3 [M+H]⁺, Rt: 2,919 мин.

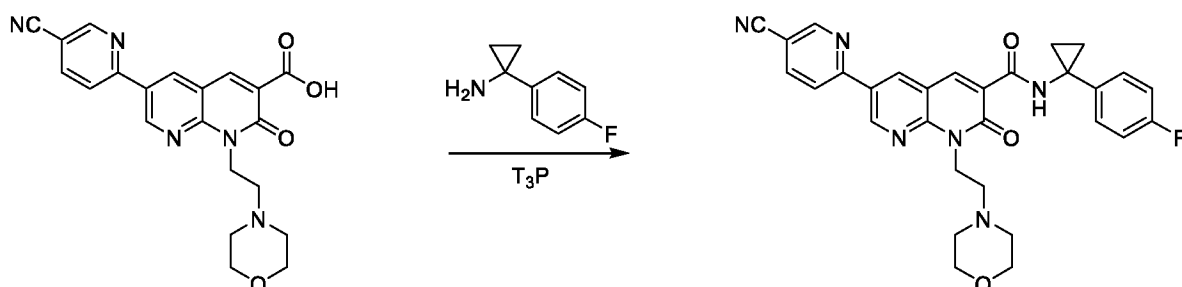
Метод ЖХ-МС

[0621] Градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,40 мин, удерживание 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку xbridgeShield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 42. Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 42)



[0622] Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0623] Смесь 1-(4-фторфенил)циклопропанамина (29,83 мг, 197,34 мкмоль, 2 экв.), 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 98,67 мкмоль, 1 экв.), ДИЭА (76,51 мг, 592,02 мкмоль, 103,12 мкл, 6 экв.), ТЗР (125,58 мг, 197,34 мкмоль, 117,36 мкл, чистота 50%, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0624] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)циклопропил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,9 мг, 14,67 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

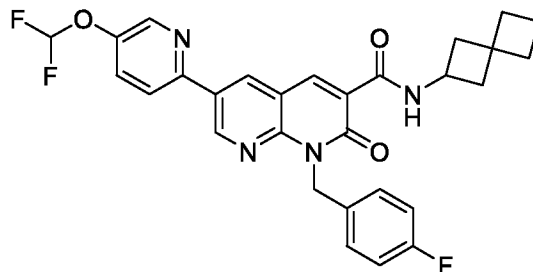
[0625] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,10 - 10,04 (m, 1H), 9,53 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,21 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 9,18 - 9,15 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 4,72 - 4,63 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 4H), 2,64 (br d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,55 - 2,52 (m, 4H), 1,30 (s, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 539,3 [M+H]⁺, Rt: 3,042 мин.

Метод ЖХ-МС

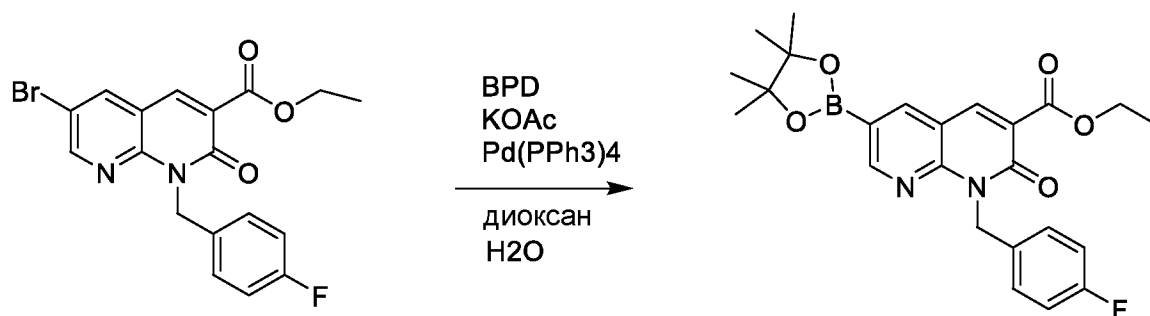
[0626] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку xbridge shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 43. Синтез 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 43)



[0627] Стадия 1: Получение этил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0628] К смеси этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (150 мг, 370,17 мкмоль, 1 экв.), KOAc (363,29 мг, 3,70 ммоль, 10 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (940,01 мг, 3,70 ммоль, 10 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (42,78 мг, 37,02 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 80°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

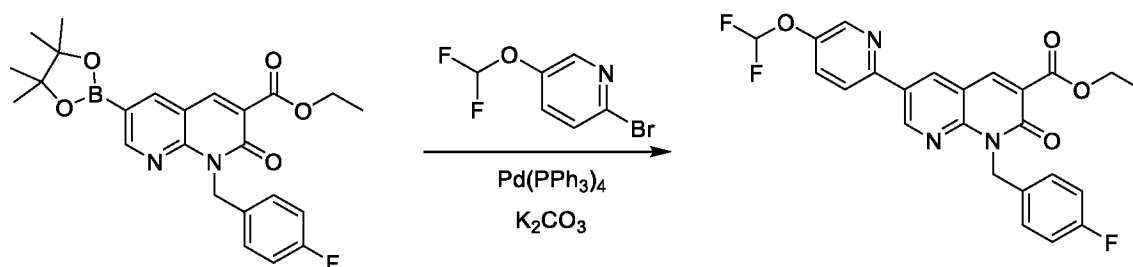
[0629] Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (120 мг, 265,32 мкмоль), который использовали без дополнительной очистки.

[0630] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 453,3 [M+H]⁺, Rt: 1,240 мин.

Метод ЖХ-МС

[0631] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0632] Стадия 2: Получение этил-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0633] К смеси этил-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (120 мг, 265,32 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (110,01 мг, 795,96 мкмоль, 3 экв.) и 2-бром-5-(дифторметокси)пиридина (71,32 мг, 318,39 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (30,66 мг, 26,53 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 5 мл).

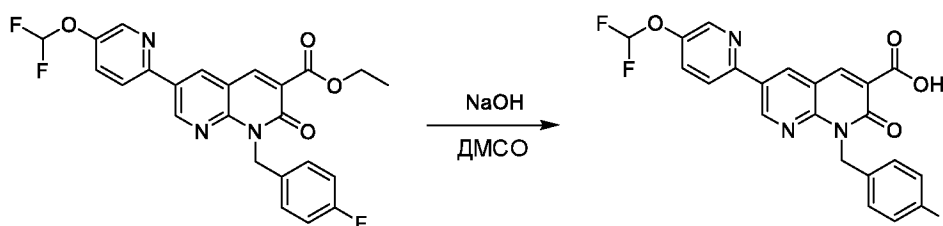
[0634] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (90 мг), который использовали без дополнительной очистки.

[0635] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 470,2 $[M+H]^+$, R_t : 1,150 мин.

Метод ЖХ-МС

[0636] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0637] Стадия 3: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0638] К смеси этил-6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (90 мг, 191,73 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли $NaOH$ (2 М, 958,65 мкл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Выливали реакционную смесь в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл).

[0639] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (65 мг) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

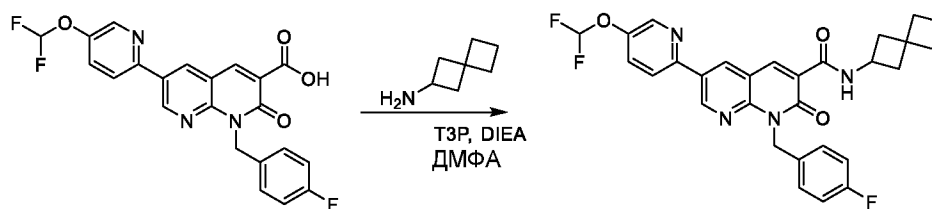
[0640] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 442,2 [M+H]⁺, Rt: 1,149 мин.

Метод ЖХ-МС

[0641] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0642] Стадия 4: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0643] К смеси 6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (32 мг, 72,50 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (12,85 мг, 87,00 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (1 мл), добавляли ДИЭА (56,22 мг, 435,02 мкмоль, 75,77 мкл, 6 экв.) и ТЗР (92,28 мг, 145,01 мкмоль, 86,24 мкл, чистота 50%, 2 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0644] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 8 мин) с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (4,6 мг, 8,26 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0645] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,76 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,33 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 6,84 - 6,42 (m, 1H), 5,83

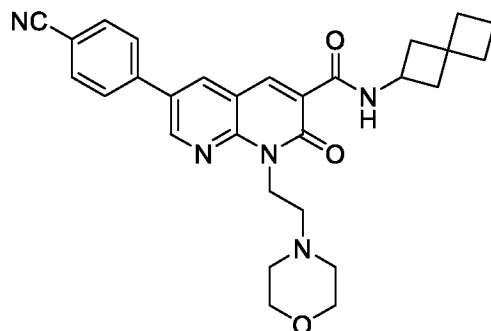
(s, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,92 - 1,82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 535,2 $[M+H]^+$, Rt: 3,680 мин.

Метод ЖХ-МС

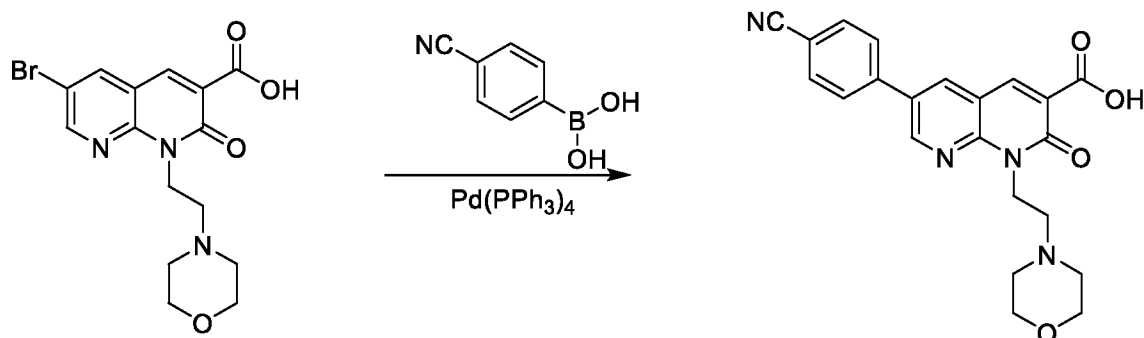
[0646] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой $H_2O + 10$ мМ NH_4HCO_3 , подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 $2,1 \times 50$ мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 44. Синтез 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамид (Соединение 44)



[0647] Стадия 1: Получение 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0648] К смеси 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (190 мг, 497,11 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-цианофенил)бороновую кислоту (87,65 мг, 596,53 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (206,11 мг, 1,49 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (57,44 мг, 49,71 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

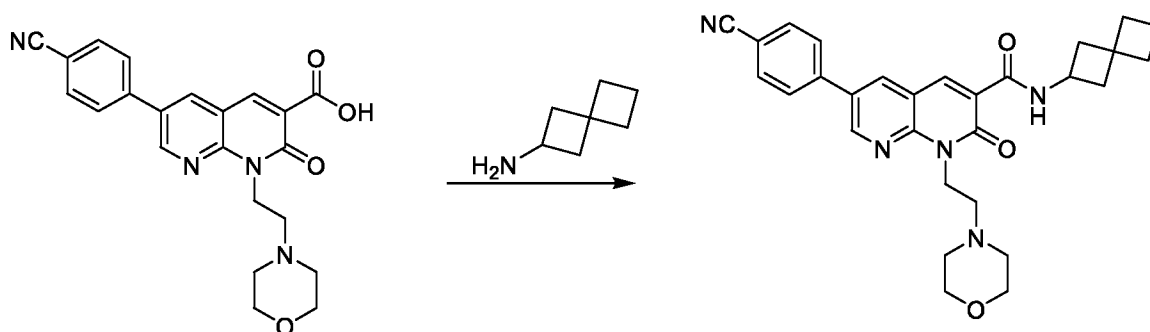
[0649] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота (90 мг, 222,54 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0650] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 405,2 $[M+H]^+$, R_t : 1,058 мин.

Метод ЖХ-МС

[0651] Для хроматографии использовали колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18 2,1×30 мм (частицы 3,5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,39 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0652] Стадия 2: Получение 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0653] К смеси 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 61,82 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли спиро[3,3]гептан-2-амин (10,95 мг, 74,18 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ТЗР (39,34 мг, 123,63 мкмоль, 36,76 мкл, 2 экв.) и ДИЭА (47,94 мг, 370,90 мкмоль, 64,60 мкл, 6 экв.).

[0654] Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (9 мг, 18,09 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0655] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,71 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,96 - 8,86 (m, 2H), 8,09 - 7,98 (m, 4H), 4,66 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,30 (sxt, J = 7,9 Гц, 1H), 3,54 (br s, 4H), 2,62 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 4H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,06 (br t, J

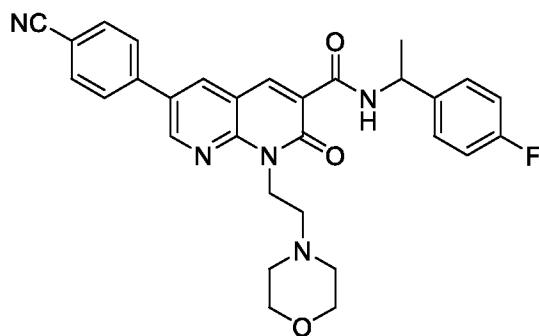
= 7,2 Гц, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 4H), 1,86 - 1,77 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 498,3 [M+H]⁺, Rt: 3,283 мин.

Метод ЖХ-МС

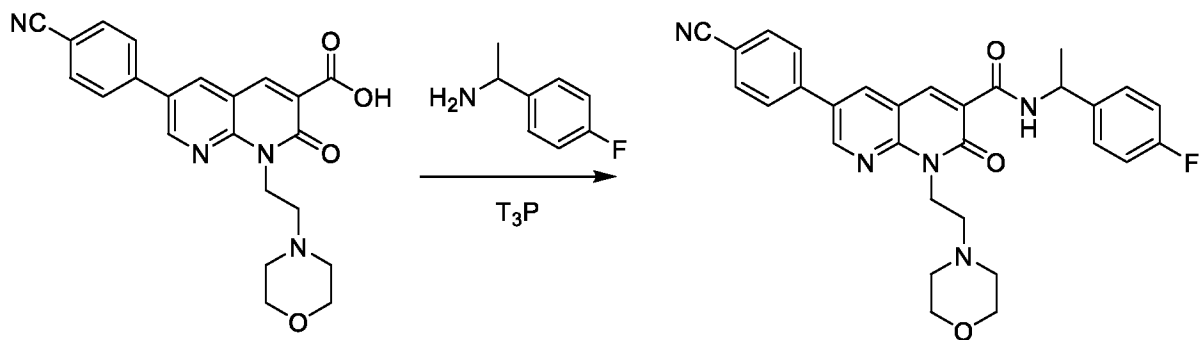
[0656] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 45. Синтез 6-(4-цианофенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 45)



[0657] Получение 6-(4-цианофенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0658] К смеси 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 49,45 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (10,42 мг, 59,34 мкмоль, 9,83 мкл, 1,2 экв., HCl), ТЗР (31,47 мг, 98,91 мкмоль, 29,41 мкл, 2 экв.) и ДИЭА (38,35 мг, 296,72 мкмоль, 51,68 мкл, 6 экв.).

Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0659] Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-цианофенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (4,8 мг, 9,13 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0660] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,98 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 9,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,11 - 7,99 (m, 4H), 7,46 (br dd, J = 5,6, 8,2 Гц, 2H), 7,19 (br t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,19 (quin, J = 6,9 Гц, 1H), 4,68 (br t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,54 (br s, 4H), 2,63 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 1,52 (br d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 526,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,184 мин.

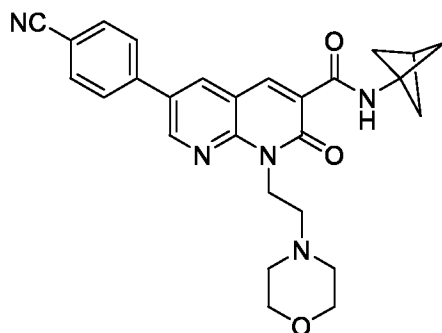
Метод ЖХ-МС

[0661] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

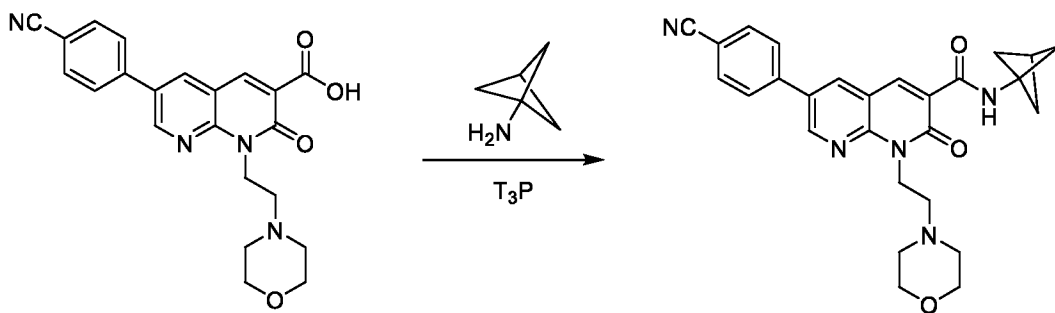
Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 $2,1\times 50$ мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 46 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 46)



[0662] Получение 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0663] К смеси 6-(4-цианофенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 61,82 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (8,87 мг, 74,18 мкмоль, 2,46 мкл, 1,2 экв., HCl), ТЗР (39,34

мг, 123,63 мкмоль, 36,76 мкл, 2 экв.) и ДИЭА (47,94 мг, 370,90 мкмоль, 64,60 мкл, 6 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0664] Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (9 мг, 19,09 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

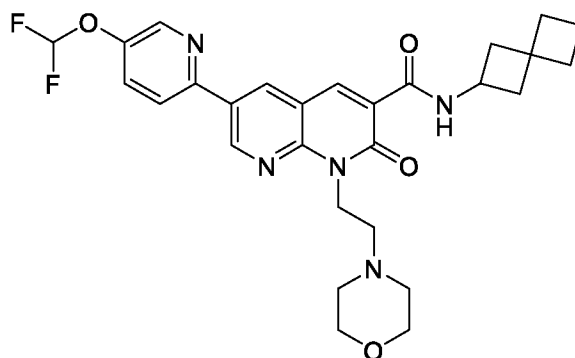
[0665] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,82 (s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 9,20 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,03 - 8,93 (m, 2H), 8,11 - 8,02 (m, 4H), 4,86 (br s, 2H), 4,01 (br s, 2H), 3,76 - 3,56 (m, 6H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,52 (br s, 1H), 2,14 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 470,3 [M+H]⁺, Rt: 3,092 мин.

Метод ЖХ-МС

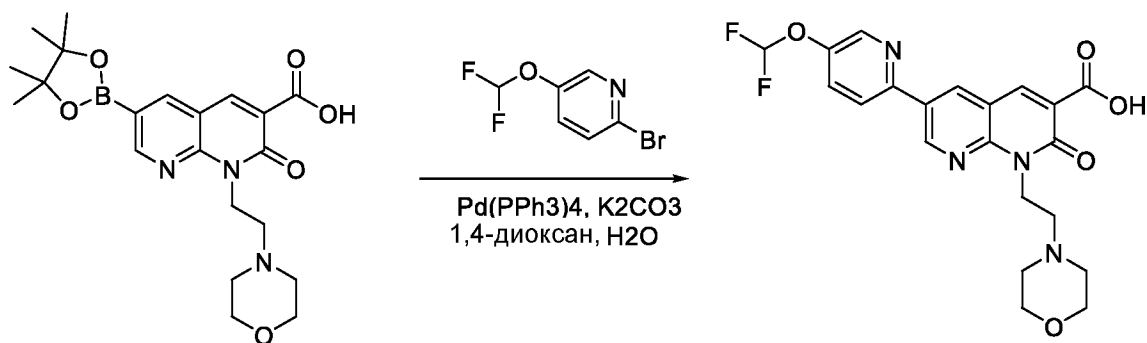
[0666] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 47. Синтез 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 47)



[0667] Стадия 1: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0668] К смеси 1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 23,30 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли 2-бром-5-(дифторметокси)пиридин (5,22 мг, 23,30 мкмоль, 1 экв.), Pd(PPh₃) (2,69 мг, 2,33 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (9,66 мг, 69,89 мкмоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂.

Шестнадцать дополнительных флаконов были составлены, как описано выше. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Все семнадцать реакционных смесей объединяли.

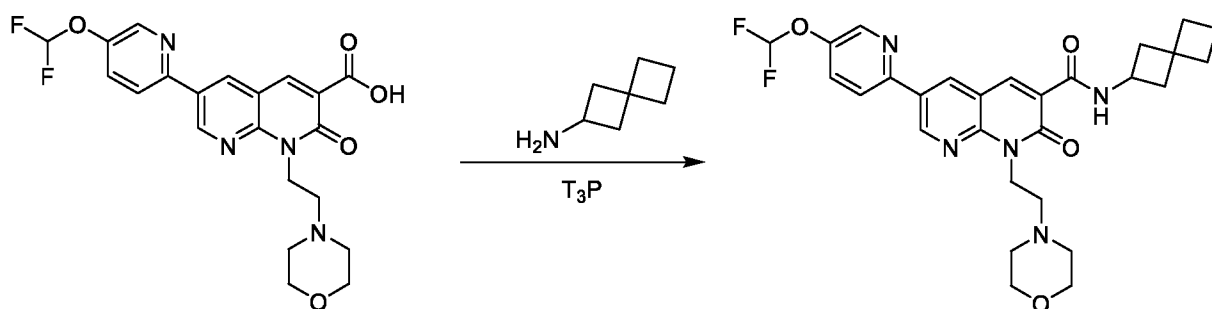
[0669] Смесь выливали в воду (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Водную фазу доводили до pH=3 с помощью HCl (1 М), и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением желаемого продукта (100 мг, 224,01 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

[0670] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 447,1 [M+H]⁺, Rt: 1,078 мин.

Метод ЖХ-МС

[0671] Для хроматографии использовали колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18 2,1×30 мм (частицы 3,5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,39 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0672] Стадия 2: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0673] К смеси 6-[5-(дифторметокси)2-пиридил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,20 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли спиро[3.3]гептан-2-амин (11,91 мг, 80,64 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (52,11 мг, 403,22 мкмоль, 70,23 мкл, 6 экв.) и ТЗР (42,77 мг, 134,41 мкмоль, 39,97 мкл, 2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0674] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (25 мг, 46,33 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

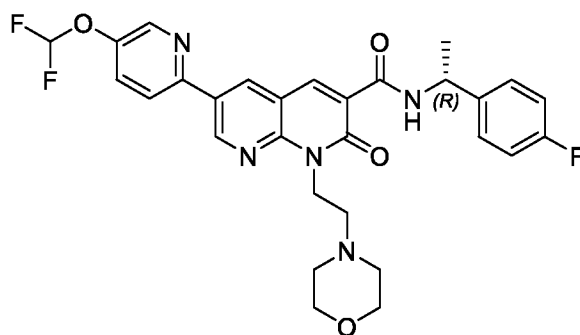
[0675] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,44 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,10 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,21 (m, 1H), 4,67 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 3,53 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,44 (br d, J = 2,7 Гц, 4H), 2,41 (br dd, J = 2,3, 9,4 Гц, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 4H), 1,85 - 1,77 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 540,3 [M+H]⁺, Rt: 3,284 мин.

Метод ЖХ-МС

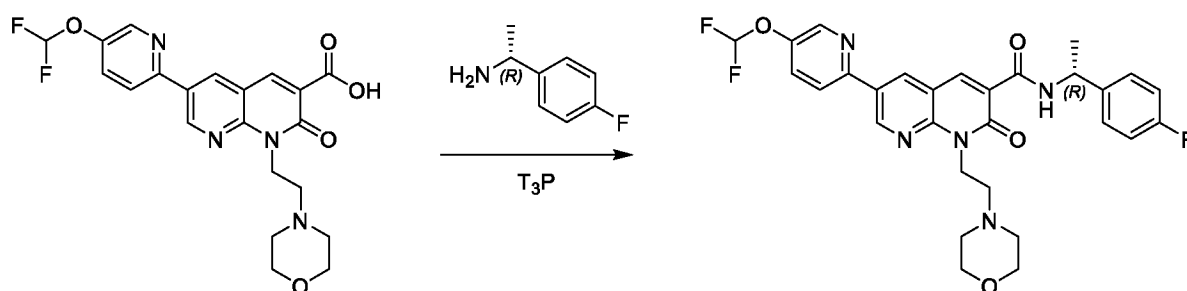
[0676] Градиент составил 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 48. Синтез (R)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 48)



[0677] Получение (R)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0678] К смеси 6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35 мг, 78,40 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (16,52 мг, 94,09 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (60,80 мг, 470,43 мкмоль, 81,94 мкл, 6 экв.) и ТЗР (49,89 мг, 156,81 мкмоль, 46,63 мкл, 2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0679] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением (R)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (29 мг, 51,10 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0680] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,98 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,16 (m, 5H), 5,19 (quin, J = 7,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 3,53 (br t, J = 4,3 Гц, 4H), 2,63 (br t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,52 (br s, 4H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 568,3 [M+H]⁺, Rt: 3,181 мин.

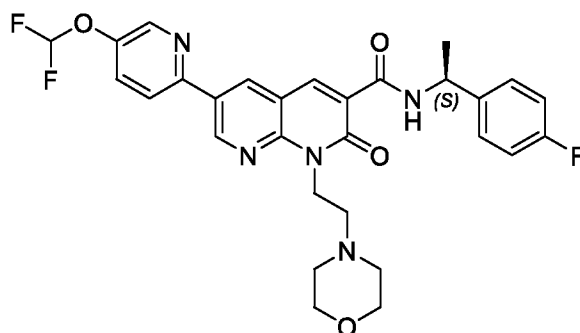
Метод ЖХ-МС

[0681] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

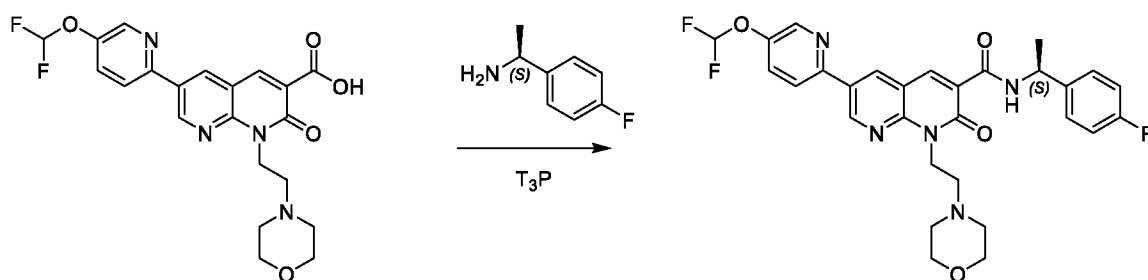
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5

мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 49. Синтез (S)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 49)



[0682] Получение (S)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0683] К смеси 6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,20 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли (1S)-1-(4-фторфенил)этанамин (14,16 мг, 80,64 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (52,11 мг, 403,22 мкмоль, 70,23 мкл, 6 экв.) и ТЗР (42,77 мг, 134,41 мкмоль, 39,97 мкл, 2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0684] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением (S)-6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (25 мг, 44,05 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0685] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,45 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 2,8, 8,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,16 (m, 5H), 5,19 (quin, J = 7,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 3,53

(br t, $J = 4,3$ Гц, 4H), 2,64 (br t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 4H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 568,3 $[M+H]^+$, Rt: 3,136 мин.

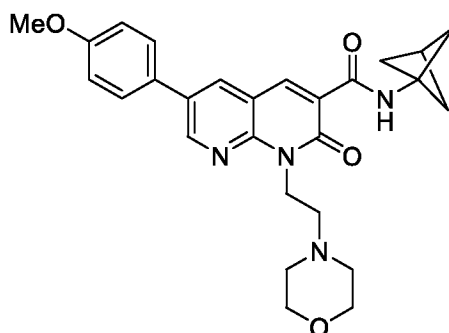
Метод ЖХ-МС

[0686] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

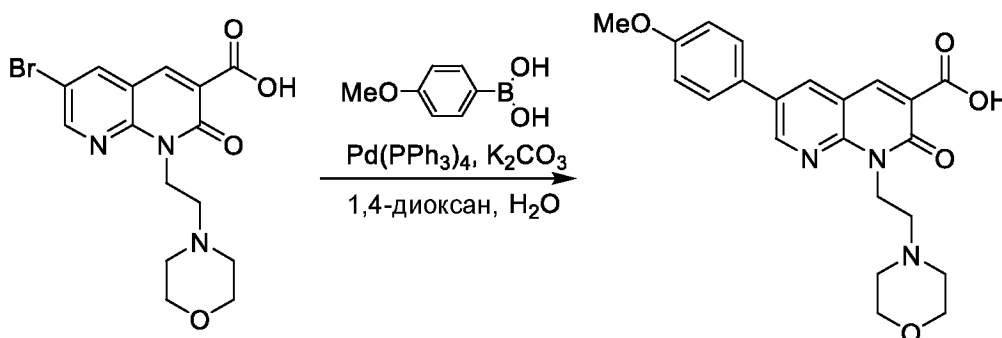
Подвижной фазой А была $H_2O + 10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 $2,1 \times 50$ мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 50 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 50)



[0687] Стадия 1: Получение 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0688] К смеси 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 130,82 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (0,5 мл) и H_2O (0,05 мл) добавляли (4-метоксифенил)бороновую кислоту (23,85 мг, 156,98 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (54,24 мг, 392,46 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (15,12 мг, 13,08 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

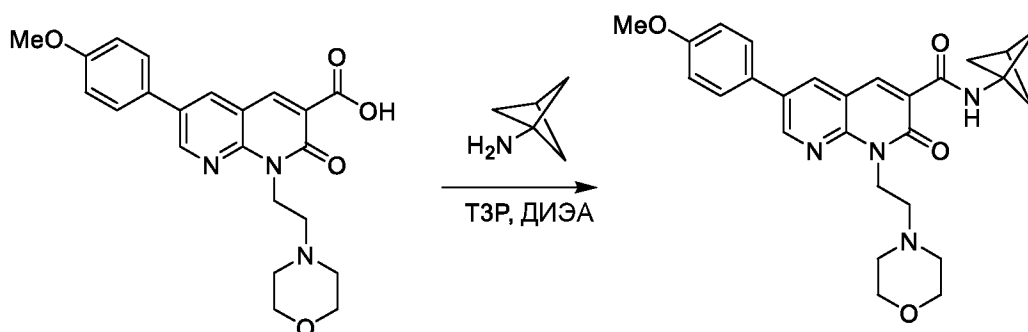
[0689] Смесь концентрировали, остаток растирали в петролейном эфире/этилацетате (4:1), фильтровали, и твердое вещество сушили на воздухе с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 122,12 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

[0690] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 410,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,082 мин.

Метод ЖХ-МС

[0691] Для хроматографии использовали колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18 2,1×30 мм (частицы 3,5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,39 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0692] Стадия 2: Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0693] К смеси 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (5 мг, 12,21 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (1,75 мг, 14,65 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (9,56 мг, 74,00 мкмоль, 12,89 мкл, 6 экв.) и ТЗР (15,54 мг, 24,42 мкмоль, 14,53 мкл, чистота 50%, 2 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0694] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (6,3 мг, 13,21 мкмоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0695] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,01 (s, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,65 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (br t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,62 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 4H),

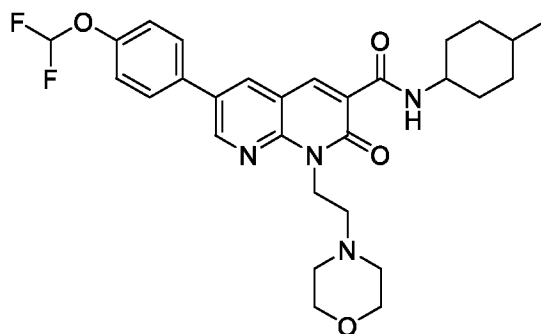
2,47 - 2,46 (m, 2H), 2,13 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 475,3 [M+H]⁺, Rt: 3,239 мин.

Метод ЖХ-МС

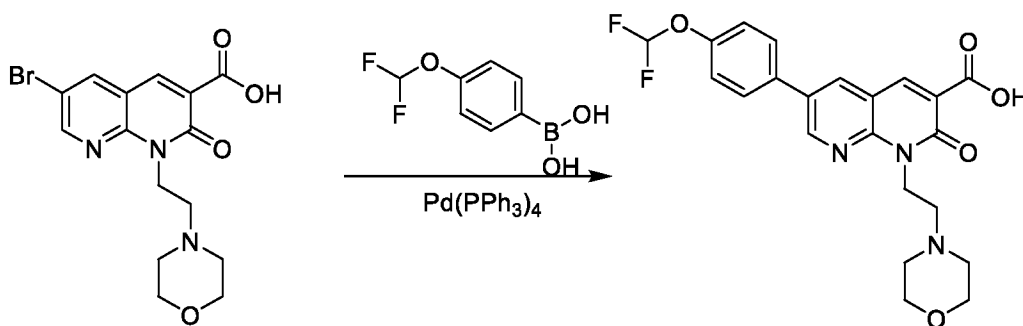
[0696] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 51 – Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 51)



[0697] Стадия 1: Получение 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0698] К смеси 6-бром-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 130,82 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли [4-(дифторметокси)фенил]бороновую кислоту (29,50 мг, 156,98 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (54,24 мг, 392,46 мкмоль, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (15,12 мг, 13,08 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь выливали в воду (20 мл), промывали этилацетатом (4×10 мл). Водный слой подкисляли до pH=5 добавлением по каплям 1 н. соляной кислоты при 0°C. Смесь

экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали.

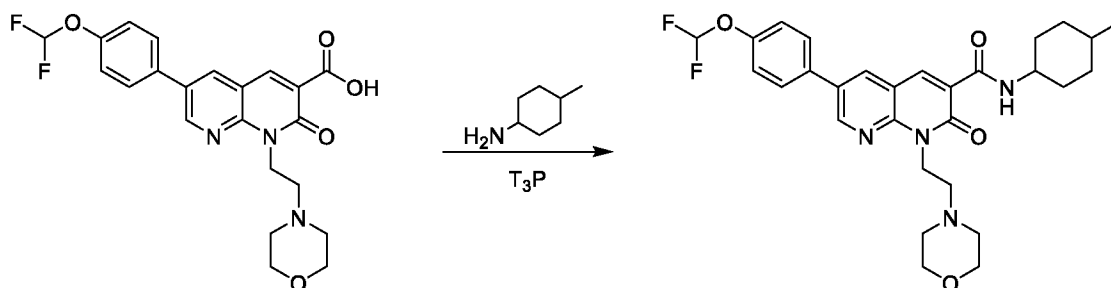
[0699] Остаток растирали в петролейном эфире/этилацетате (10:1, 10 мл) при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок сушили на воздухе с получением 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 134,71 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

[0700] ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ = 15,10 - 13,22 (m, 1H), 9,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 - 7,16 (m, 3H), 4,71 (br s, 2H), 3,65 - 3,40 (m, 6H), 2,67 (br s, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 446,2 [M+H]⁺, Rt: 0,683 мин.

Метод ЖХ-МС

[0701] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0702] Стадия 2: Получение 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0703] К раствору 6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,35 мкмоль, 1 экв) в ДМФА (1 мл) добавляли 4-метилциклогексанамин (9,15 мг, 80,82 мкмоль, 10,70 мкл, 1,2 экв.), ДИЭА (52,23 мг, 404,12 мкмоль, 70,39 мкл, 6 экв.) и ТЗР (85,72 мг, 134,71 мкмоль, 80,11 мкл, 50% чистота, 2 экв.). Перемешивали смесь при 20°С в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0704] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%:

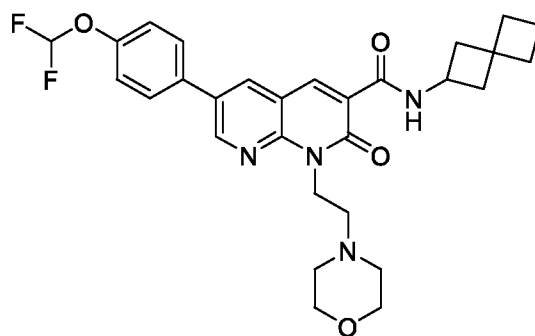
50%-80%, 7 мин) с получением 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (15,5 мг, 28,41 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0705] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,04 - 9,49 (m, 1H), 9,13 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 8,94 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,82 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,89 (br d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 - 7,07 (m, 3H), 4,80 - 4,54 (m, 2H), 4,21 - 3,69 (m, 1H), 3,54 (br d, J = 4,1 Гц, 4H), 2,78 - 2,53 (m, 6H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,56 (m, 4H), 1,46 - 1,02 (m, 4H), 0,91 (br dd, J = 6,4, 15,2 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 541,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,489 мин.

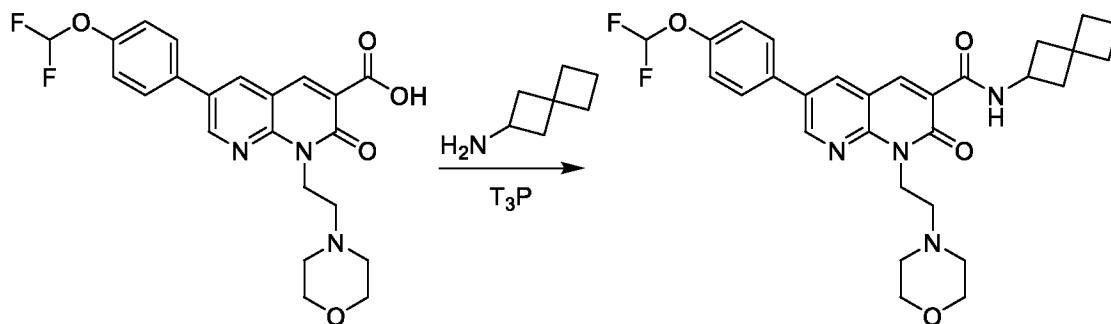
Метод ЖХ-МС

[0706] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 52. Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 52)



[0707] Получение 6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида



[0708] К смеси 6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли спиро[3.3]гептан-2-амин (11,93 мг, 80,82 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ТЗР (85,72 мг, 134,71 мкмоль, 80,11 мкл, чистота 50%, 2 экв.) и ДИЭА (52,23 мг, 404,12 мкмоль, 70,39 мкл, 6 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0709] pH реакционной смеси доводили до 5 добавлением ТФУ по каплям и очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (24 мг, 44,56 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

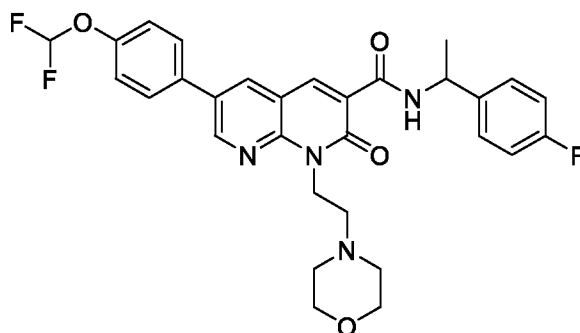
[0710] ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,76 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 9,13 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 - 7,14 (m, 3H), 4,65 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 4,30 (sxt, J=7,9 Гц, 1H), 3,54 (br s, 4H), 2,62 (br t, J=7,1 Гц, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 4H), 2,44 - 2,39 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 539,3 [M+H]⁺, Rt: 3,443 мин.

Метод ЖХ-МС

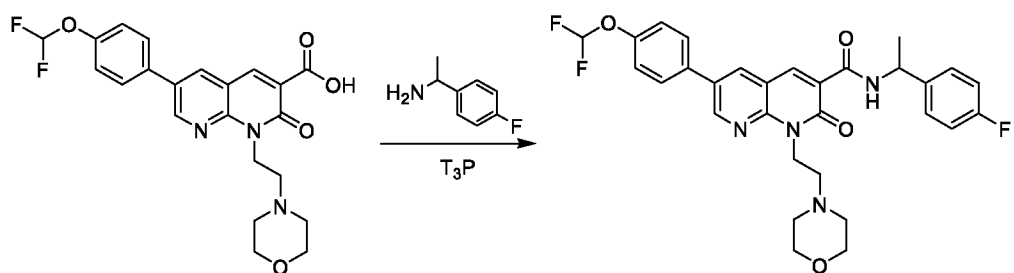
[0711] Градиент составлял 5%B за 0,40мин и 5-95%B за 0,40-3,40мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 53 – Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 53)



[0712] Получение 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0713] К смеси 6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(4-фторфенил)этанамина (11,25 мг, 80,82 мкмоль, 10,61 мкл, 1,2 экв.), ТЗР (85,72 мг, 134,71 мкмоль, 80,11 мкл, чистота 50%, 2 экв.) и ДИЭА (52,23 мг, 404,12 мкмоль, 70,39 мкл, 6 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

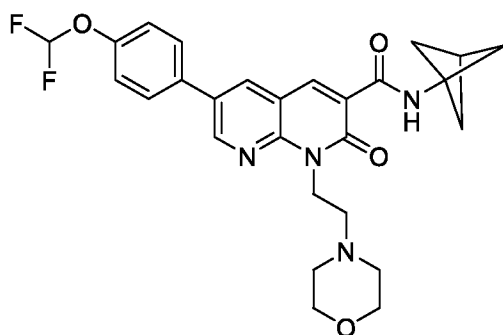
[0714] pH реакционной смеси доводили до 5 добавлением по каплям ТФУ и очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (24,5 мг, 43,24 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0715] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,01 (d, J =7,6 Гц, 1H), 9,14 (d, J =2,1 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81 (d, J =2,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J =8,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,13 (m, 7H), 5,20 (t, J =7,2 Гц, 1H), 4,68 (br t, J =6,6 Гц, 2H), 3,54 (br t, J =4,3 Гц, 4H), 2,64 (br t, J =7,0 Гц, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 4H), 1,52 (d, J =6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,274 мин.

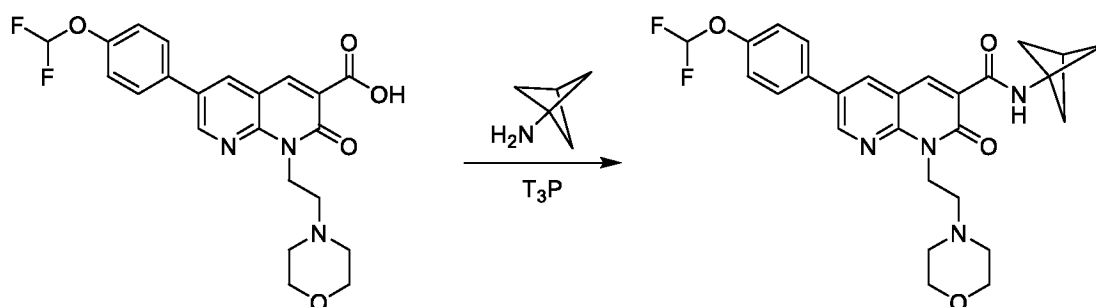
Метод ЖХ-МС

[0716] Градиент составил 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, выдержку на 95%B в течение 0,45 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 54 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 54)



[0717] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0718] К раствору 6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (28 мг, 62,86 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (9,02 мг, 75,44 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (48,75 мг, 377,18 мкмоль, 65,70 мкл, 6 экв.) и ТЗР (80,01 мг, 125,73 мкмоль, 74,77 мкл, чистота 50%, 2 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0719] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (15 мг, 29,38 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

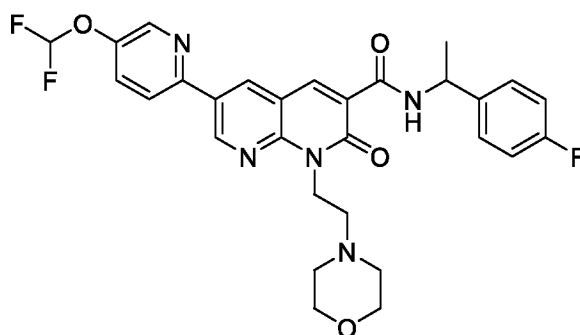
[0720] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9,99 (s, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,59 - 7,10 (m, 3H), 4,66 (br t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,54 (br t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 5H), 2,13 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 511,3 [M+H]⁺, Rt: 3,249 мин.

Метод ЖХ-МС

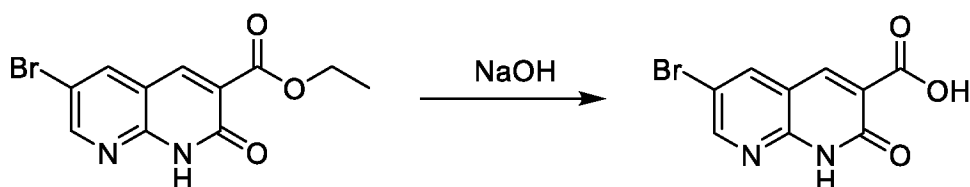
[0721] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная

фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 55 – Синтез 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 55)



[0722] Стадия 1: 6-бром-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



[0723] К раствору этил-6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (1 г, 3,37 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли NaOH (2 М, 3,8 мл, 2 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0724] Смесь подкисляли, добавляя по каплям 0,5 н. хлористоводородную кислоту до pH=2, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-бром-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (800 мг) в виде белого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

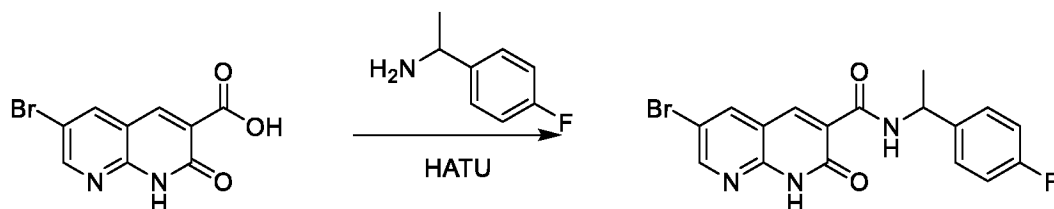
[0725] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 14,24 (br s, 1H), 13,61 (br s, 1H), 8,92 - 8,83 (m, 2H), 8,77 (d, J = 2,5 Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 268,9, 270,9 [M+H]⁺, Rt: 0,909 мин.

Метод ЖХ-МС

[0726] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash

RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0727] Стадия 2: 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0728] К раствору 6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (400 мг, 1,31 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (995,65 мг, 2,62 ммоль, 2 экв.), ДИЭА (507,64 мг, 3,93 ммоль, 0,7 мл, 3 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 0,5 часа. К смеси добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (182,21 мг, 1,31 ммоль, 171,90 мкл, 1 экв.) при 20°С, смесь перемешивали при 20°С в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и смесь выливали в воду со льдом (10 мл).

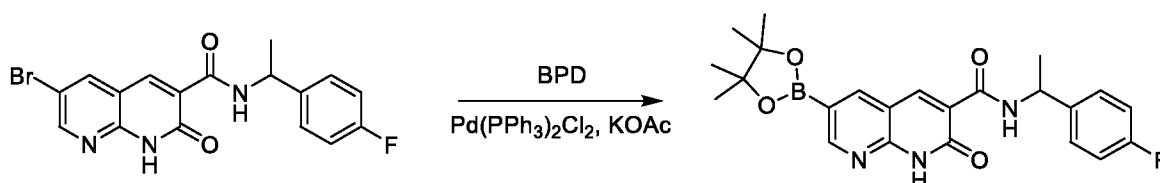
[0729] Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (900 мг) в виде коричневого твердого вещества (используется без дополнительной очистки).

[0730] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 13,16 - 12,87 (m, 1H), 9,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,9 Гц, 2H), 5,16 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 496,1, 498,1 [M+H]⁺, *R*_t: 1,222мин.

Метод ЖХ-МС

[0731] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В представляла собой CH₃CN. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0732] Стадия 3: N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0733] К раствору 6-бром-N-[1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (700 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,64 г, 14,35 ммоль, 8 экв.), калий; ацетат (528,17 мг, 5,38 ммоль, 3 экв.) при 20°C. В смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂ (131,26 мг, 179,39 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

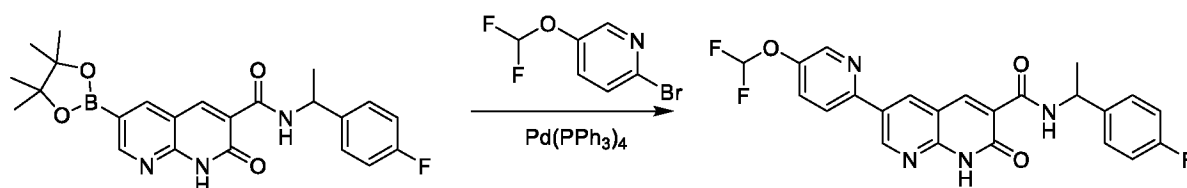
[0734] К реакционной смеси добавляли воду (2 мл) и полученное твердое тело собирали фильтрованием и растирали в этилацетате (3 мл) с получением N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (550 мг, 1,26 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

[0735] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 13,04 (s, 1H), 10,00 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,6, 8,5 Гц, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,17 (quin, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,35 (s, 12H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): *m/z* 438,1 [M+H]⁺, Rt: 1,270 мин.

Метод ЖХ-МС

[0736] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0737] Стадия 4: 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0738] К раствору N-[1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг, 228,69 мкмоль, 1 экв.),

2-бром-5-(дифторметокси)пиридина (76,84 мг, 343,04 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (63,21 мг, 457,38 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. В смесь добавляли Pd(PPh₃)₄ (26,43 мг, 22,87 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота, смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

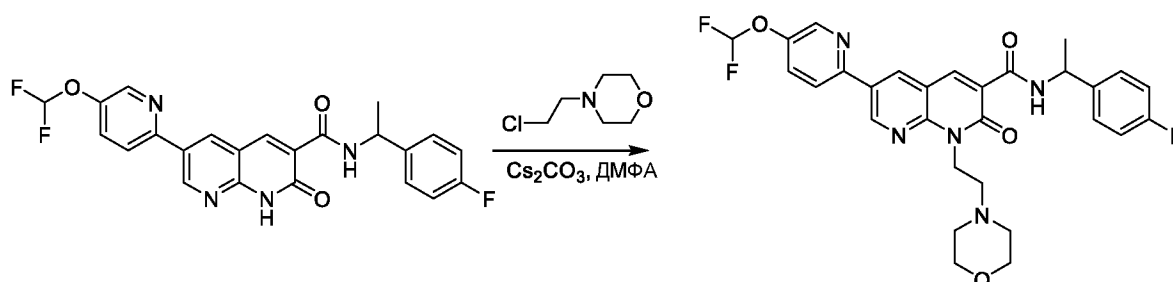
[0739] Смесь концентрировали, остаток растирали в этилацетате (2 мл), твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 198,06 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества.

[0740] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 13,21 - 12,90 (m, 1H), 10,30 - 9,94 (m, 1H), 9,35 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 5,18 (br t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,50 (br d, *J* = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): *m/z* 455,1 [M+H]⁺, Rt: 1,241 мин.

Метод ЖХ-МС

[0741] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В представляла собой CH₃CN. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0742] Стадия 5: Получение 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0743] К раствору 6-[5-(дифторметокси)-2-пиридил]-N-[1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (75 мг, 165,05 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (150,58 мг, 462,15 мкмоль, 2,8 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (61,43 мг, 330,11 мкмоль, 2 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с

желаемой массой. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением 6-(5-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (38,0 мг, 65,48 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0744] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,14 (br d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 9,31 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 - 8,52 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,6, 8,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,4, 8,5 Гц, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,86 - 6,41 (m, 1H), 5,33 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,89 - 4,69 (m, 2H), 3,69 (t, *J* = 4,5 Гц, 4H), 2,76 (br t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,64 (br s, 4H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): *m/z* 568,3 [M+H]⁺, Rt: 2,207 мин.

Метод ЖХ-МС

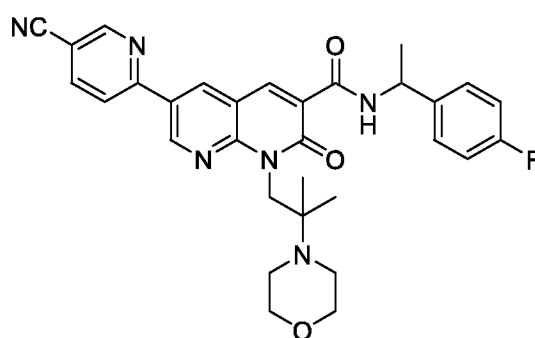
[0745] Градиент составлял 5% В через 0,40 мин и 5-95% В через 0,40-3,00 мин,

[0746] выдерживание 95% В в течение 1,0 0 мин, а затем 95-5% Б в течение 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037%

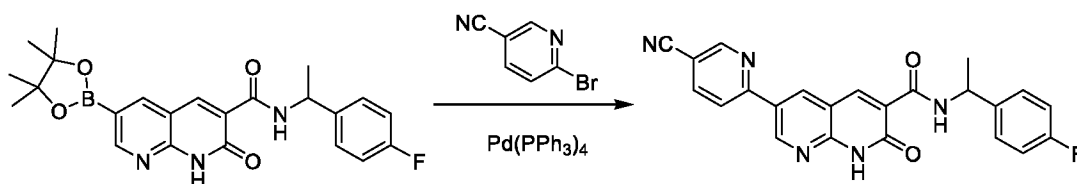
трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018%

трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 56 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-метил-2-морфолинопропил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 56)



[0747] Стадия 1: 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида

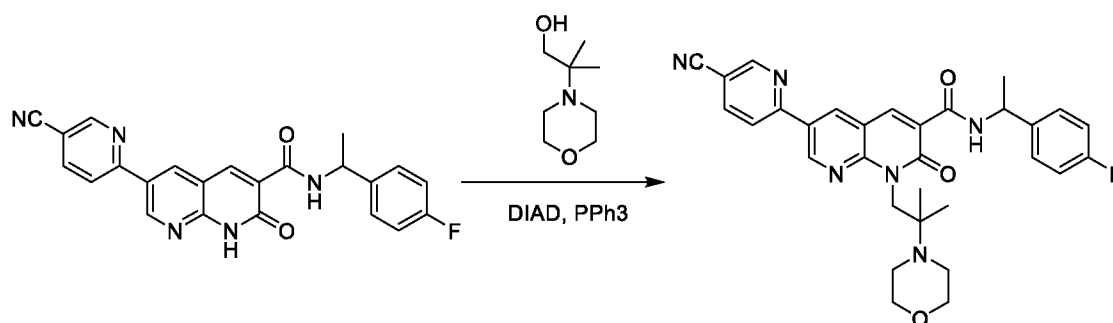


[0748] К раствору N-[1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (150 мг, 343,04 мкмоль, 1 экв.), 6-бромпиридин-3-карбонитрила (94,17 мг, 514,56 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (0,8 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли Na₂CO₃ (72,72 мг, 686,07 мкмоль, 2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (39,64 мг, 34,30 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0749] Смесь выливали в воду (1 мл), полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг) в виде коричневого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0750] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,25 - 9,91 (m, 1H), 9,57 - 9,40 (m, 1H), 9,22 - 9,12 (m, 1H), 8,98 - 8,89 (m, 1H), 8,55 - 8,44 (m, 1H), 8,44 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 7,62 (br dd, *J* = 7,5, 12,0 Гц, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 5,26 - 5,12 (m, 1H), 1,50 (br d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0751] Стадия 2: Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-метил-2-морфолинопропил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0752] К раствору 6-(5-циано-2-пиридил)-N-1-[4-фторфенил)этил]-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 120,95 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ добавляли 2-метил-4-морфолинопропан-1-ол (23,11 мг, 145,14 мкмоль, 1,2 экв.), PPh₃ (47,58 мл, 181,42 мкмоль, 1,2 экв.) при 20 °С. В смесь добавляли DIAD (36,69 мг, 181,42 мкмоль, 35,27 мкл, 1,5 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0753] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин с образованием 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-метил-2-морфолинопропил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,4 мг, 12,68 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0754] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,09 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 9,35 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,00 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 5,4, 8,6 Гц, 2H), 7,05 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,32 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,67 (br s, 4H), 2,77 (br s, 4H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,05 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 555,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,141мин.

Метод ЖХ-МС

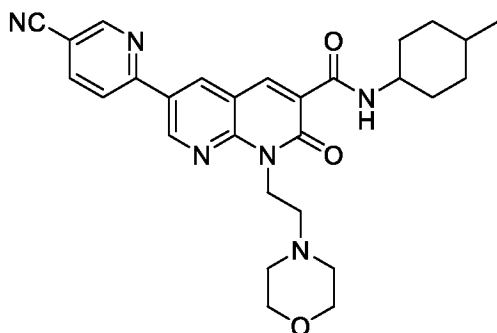
[0755] Градиент составлял 5%В за 0,40мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

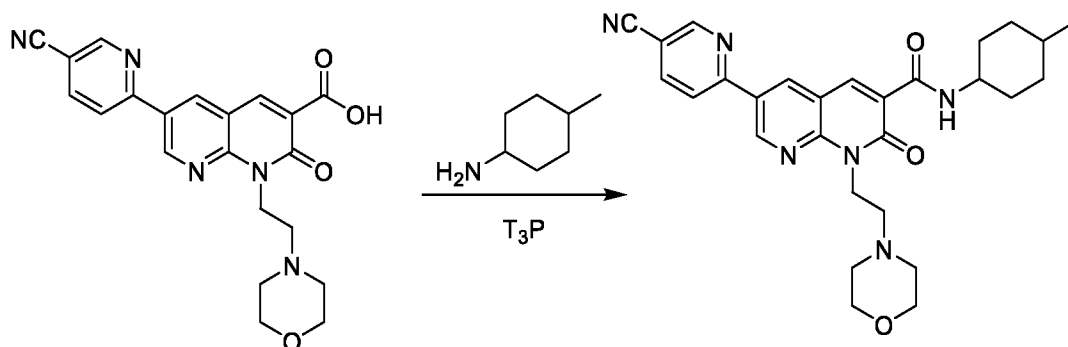
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 57 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 57)



[0756] Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0757] К раствору 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 74,00 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилциклогексанамина (10,05 мг, 88,80 мкмоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде добавляли диизопропилэтиламин (57,38 мг, 444,00 мкмоль, 7,7 экв.) и ТЗР (188,36 мг, 296,00 мкмоль, 1,76 экв.),

чистота 50 %, 4 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

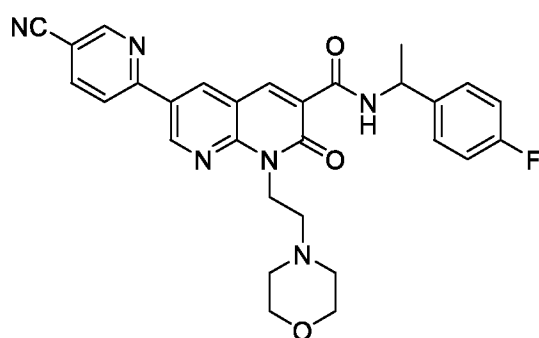
[0758] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (6 мг, 11,99 мкмоль) получали в виде белого твердого вещества.

[0759] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,89 - 9,44 (m, 2H), 9,30 - 9,11 (m, 2H), 9,05 - 8,92 (m, 1H), 8,60 - 8,26 (m, 2H), 4,72 - 4,66 (m, 2H), 4,12 (br s, 1H), 3,52 (br d, J = 3,5 Гц, 4H), 2,66 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,60 (br s, 4H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 4H), 1,35 - 1,00 (m, 4H), 0,97 - 0,87 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 501,3 [M+H]⁺, Rt: 3,190 мин.

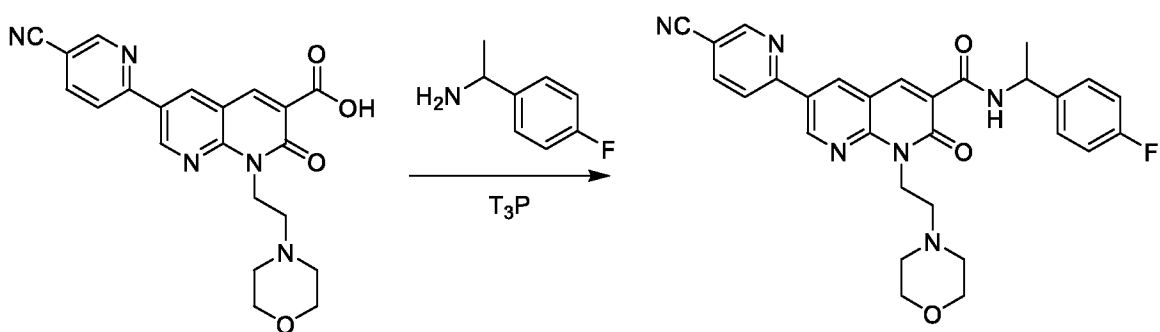
Метод ЖХ-МС

[0760] Градиент составлял 5%В через 0,40 мин и 5-95%В через 0,40-3,40 мин, выдерживали 95%В в течение 0,45мин, затем 95-5%В через 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин. Подвижной фазой А была H₂O + 10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку xbridge shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 58 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 58)



[0761] Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида



[0762] К раствору 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (22 мг, 54,27 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (9,06 мг, 65,12 мкмоль, 8,55 мкл, 1,2 экв.), ДИЭА (42,08 мг, 325,60 мкмоль, 56,71 мкл, 6 экв.) и ТЗР (69,07 мг, 108,53 мкмоль, 64,55 мкл, чистота 50%, 2 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

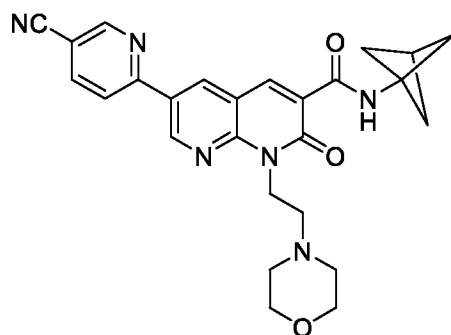
[0763] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (13 мг, 24,69 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ = 9,93 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 9,55 - 9,50 (m, 1H), 9,22 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,22 (br d, J = 1,3 Гц, 2H), 5,24 - 5,13 (m, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 2H), 3,53 (br s, 4H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 1,52 (d, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,071 мин.

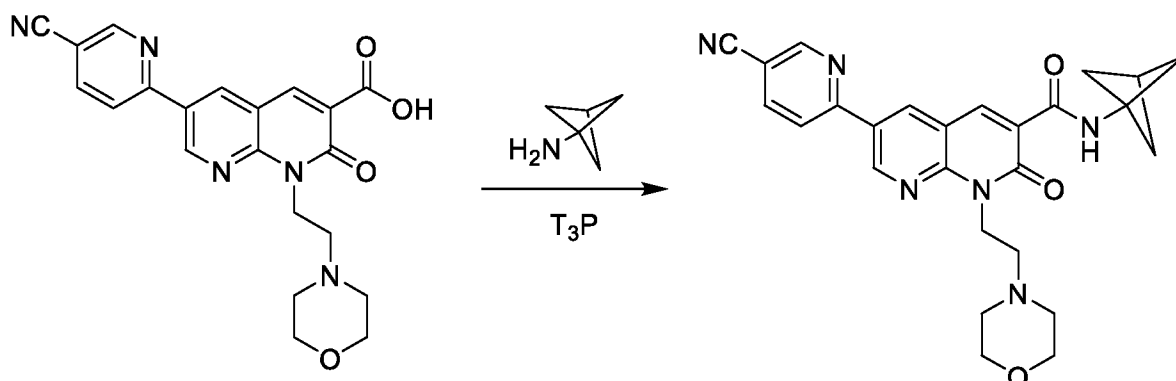
Метод ЖХ-МС

[0764] Градиент составлял 5% В через 0,40 мин и 5-95% В через 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 59 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро -1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 59)



[0765] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0766] К смеси 6-(5-циано-2-пиридил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 49,33 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (7,08 мг, 59,20 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ТЗР (62,79 мг, 98,67 мкмоль, 58,68 мкл, чистота 50%, 2 экв.) и ДИЭА (38,26 мг, 296,00 мкмоль, 51,56 мкл, 6 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0767] Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральное условие) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (5,7 мг, 11,69 мкмоль, выход 4,74%) в виде белого твердого вещества.

[0768] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,78 (s, 1H), 9,53 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,31 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 2H), 4,03 (br d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,73 (br d, J = 9,7 Гц, 2H), 3,59 (br s, 4H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,53 (br s, 1H), 2,13 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 471,3 [M+H]⁺, Rt: 2,974 мин.

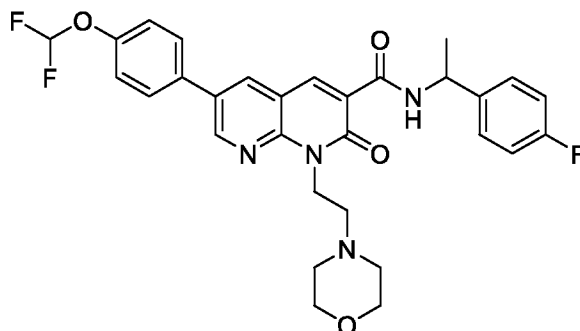
Метод ЖХ-МС

[0769] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

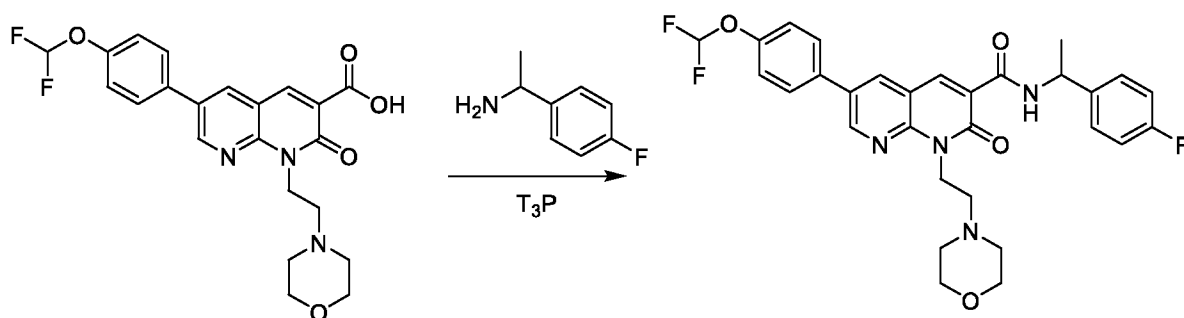
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 60 – Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 60)



[0770] Получение 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0771] К смеси 6-[4-(дифторметокси)фенил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 67,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (11,25 мг, 80,82 мкмоль, 10,61 мкл, 1,2 экв.), ТЗР (85,72 мг, 134,71 мкмоль, 80,11 мкл, чистота 50%, 2 экв.) и ДИЭА (52,23 мг, 404,12 мкмоль, 70,39 мкл, 6 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0772] pH реакционной смеси доводили до 5 добавлением по каплям ТФУ и очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-(4-(дифторметокси)фенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (24,5 мг, 43,24 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

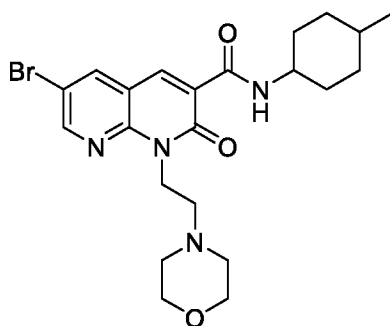
[0773] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,01 (d, J =7,6 Гц, 1H), 9,14 (d, J =2,1 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,81 (d, J =2,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J =8,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,13 (m, 7H), 5,20 (t, J =7,2 Гц, 1H), 4,68 (br t, J =6,6 Гц, 2H), 3,54 (br t, J =4,3 Гц, 4H), 2,64 (br t, J =7,0 Гц, 2H), 2,58 - 2,53

(m, 4H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 567,3 $[M+H]^+$, Rt: 3,274 мин.

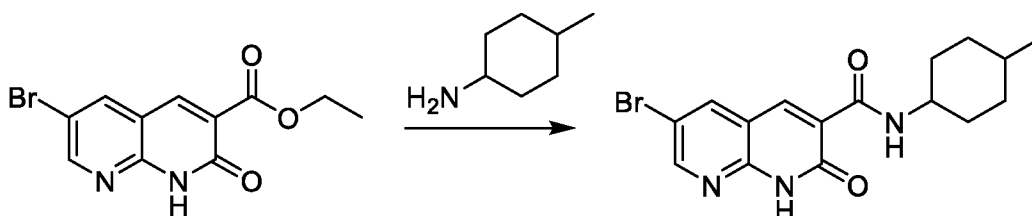
Метод ЖХ-МС

[0774] Градиент составил 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, выдержку на 95%B в течение 0,45 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была H_2O+10 mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 $2,1 \times 50$ мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 61 – Синтез 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 61)



[0775] Стадия 1: 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0776] Смесь этил-6-бром-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 336,58 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилциклогексанамина (190,51 мг, 1,68 ммоль, 222,82 мкл, 5 экв.) перемешивали при 150°C в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0777] Остаток растирали в EtOAc (3 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (80 мг, 219,64 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

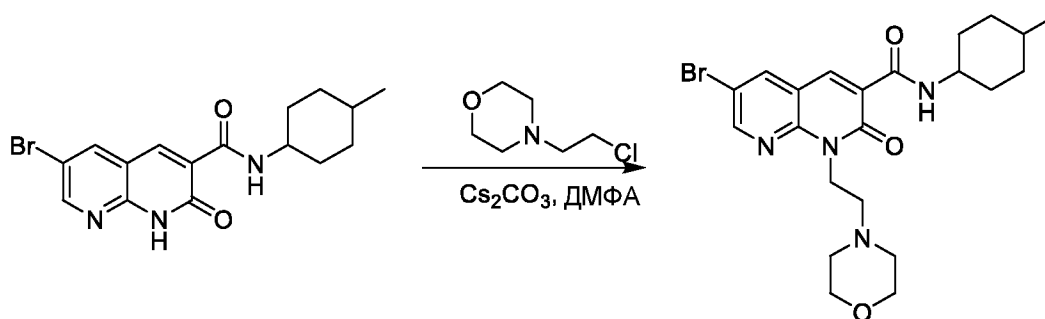
[0778] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 13,35 - 12,58 (m, 1H), 9,97 (br d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 9,61 - 9,44 (m, 1H), 8,93 - 8,59 (m, 3H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,36 (m, 6H), 1,34 - 0,98 (m, 3H), 0,97 - 0,83 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 364,0, 366,0 $[M+H]^+$

Метод ЖХ-МС

[0779] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), с удерживанием на уровне 95% В в течение 0,50 мин. 95-5% В (3,50-3,51 мин), 5% В за 3,51 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[0780] Стадия 2: Получение 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0781] Раствор 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг, 274,55 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (250,47 мг, 768,74 мкмоль, 2,8 экв.) при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (102,17 мг, 549,10 мкмоль, 2 экв., HCl) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (102,17 мг, 549,10 мкмоль, 2 экв., HCl), и смесь перемешивали в течение 12 ч при 50°C. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь выливали в воду (5 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (3 x 10 мл).

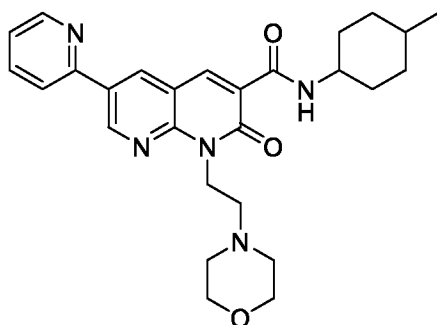
[0782] Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (10 мг, 20,95 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0783] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,02 - 9,48 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (t, J = 2,6 Гц, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 2H), 4,32 - 3,85 (m, 1H), 3,68 (br d, J = 3,8 Гц, 4H), 2,71 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 2,61 (br s, 4H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,54 - 1,21 (m, 3H), 1,19 - 1,05 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 3H). (ИЭР+): m/z 477,2, 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

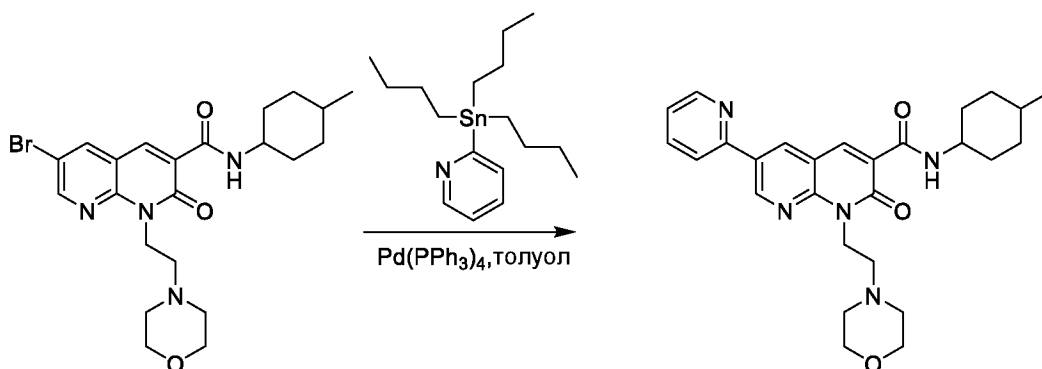
Метод ЖХ-МС

[0784] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В представляла собой CH_3CN . Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 62. Синтез N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 62)



[0785] Получение N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0786] К смеси 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (55 мг, 115,21 мкмоль, 1 экв.) и трибутил(2-пиридил)станнана (50,90 мг, 138,25 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,31 мг, 11,52 мкмоль, 0,1 экв.), а затем смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

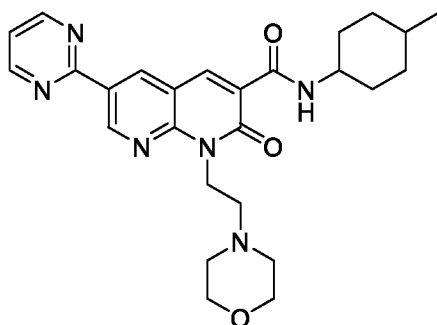
[0787] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (9 мг, 18,73 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0788] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,10 - 9,53 (m, 1H), 9,33 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,76 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 1,4, 5,0, 6,8 Гц, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 2H), 4,34 - 3,87 (m, 1H), 3,70 (br s, 4H), 2,77 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2,65 (br s, 4H), 2,13 - 1,62 (m, 5H), 1,42 - 1,09 (m, 4H), 1,02 - 0,91 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,203 мин.

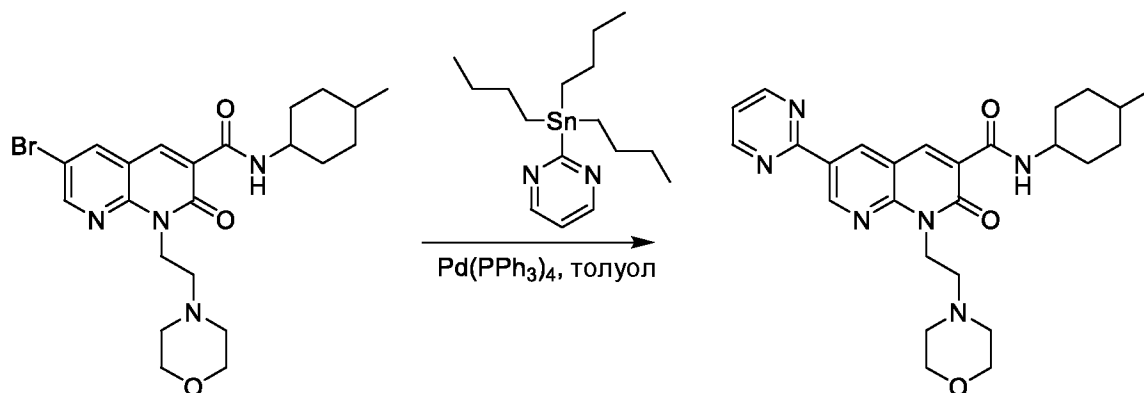
Метод ЖХ-МС

[0789] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 63. Синтез N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 63)



[0790] Получение N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0791] К смеси 6-бром-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (40 мг, 83,79 мкмоль, 1 экв.) и трибутил(пиримидин-2-ил)станнан (37,11 мг, 100,55 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (1 мл), добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,68

мг, 8,38 мкмоль, 0,1 экв.), а затем смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

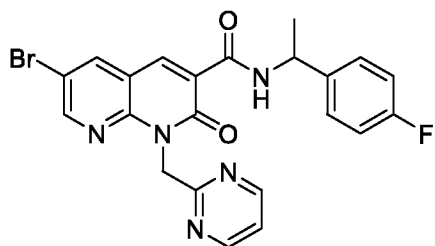
[0792] Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиримидин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (4,3 мг, 8,74 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0793] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,99 (br d, J = 6,9 Гц, 1H), 9,74 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,59 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 9,12 - 9,08 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,91 - 4,79 (m, 2H), 4,34 - 3,88 (m, 1H), 3,68 (br s, 4H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,64 (br s, 4H), 2,13 - 1,64 (m, 5H), 1,53 - 1,07 (m, 4H), 1,01 - 0,92 (m, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 477,3 [M+H]⁺, Rt: 3,173 мин.

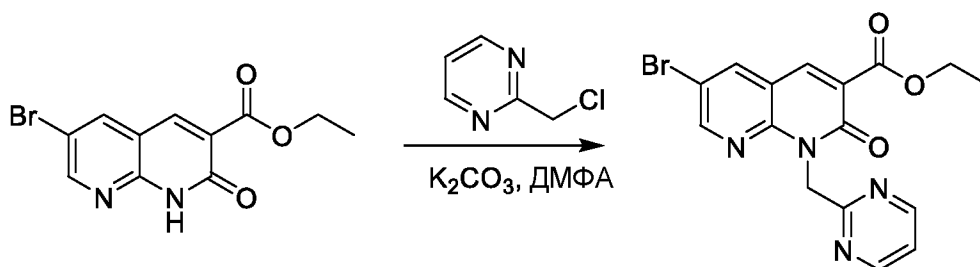
Метод ЖХ-МС

[0794] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 64 – Синтез 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 64)



[0795] Стадия 1: этил-6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



[0796] К раствору этил-6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (250 мг, 841,46 мкмоль, 1 экв.), 2-(хлорметил)пиримидина (216,35 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (313,99 мг, 2,27 ммоль, 2,7 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл).

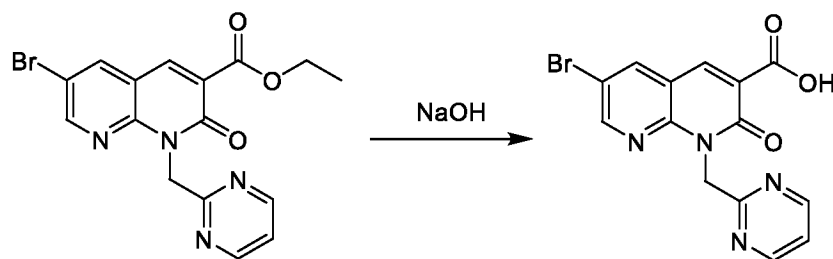
[0797] Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 250 мм, диаметр: 100 мм, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/этилацетат=0:1) с получением этил-6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (160 мг, 411,10 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0798] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,59 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,57 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 388,9, 390,9 $[M+H]^+$, Rt: 1,758 мин.

Метод ЖХ-МС

[0799] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0800] Стадия 2: 6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



[0801] Раствор этил-6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (155 мг, 398,25 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли NaOH (2 М, 398,25 мкл, 2 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 20 °C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с

желаемой массой. pH реакционной смеси доводили до 4 добавлением по каплям соляной кислоты (0,5 н.). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 30 мл).

[0802] Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (160 мг) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

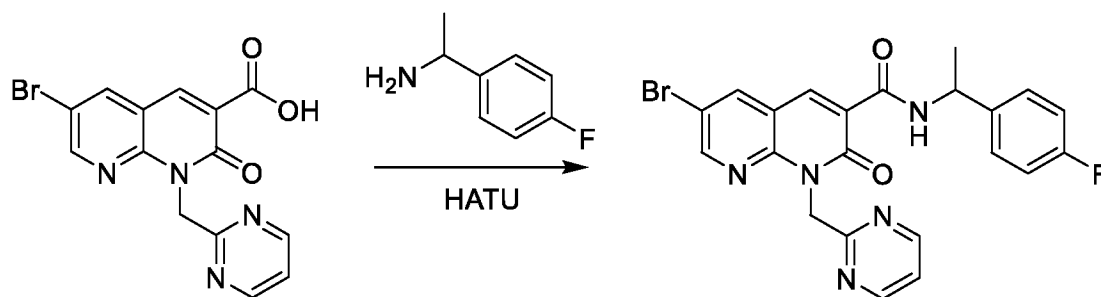
[0803] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 14,25 - 12,63 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,69 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,39 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 5,85 (s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 361,0, 363,0 [M+H]⁺, Rt: 0,858 мин.

Метод ЖХ-МС

[0804] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95%-100% В (1,00 мин-1,80 мин), 100-5% В (1,80-1,81 мин) с удерживанием при 5% В в течение 0,39 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-2,20 мин).

[0805] Стадия 3: Получение 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[0806] К раствору 6-бром-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 276,89 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (210,57 мг, 553,79 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (107,36 мг, 830,68 мкмоль, 144,69 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли 1-(4-фторфенил)этанамин (42,39 мг, 304,58 мкмоль, 39,99 мкл, 1,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. К смеси добавляли воду (30 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл).

[0807] Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (130 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0808] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,94 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,67 - 8,55 (m, 3H), 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 5,4, 8,7 Гц, 2H), 7,16 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,28 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 482,1, 484,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,597 мин.

Метод ЖХ-МС

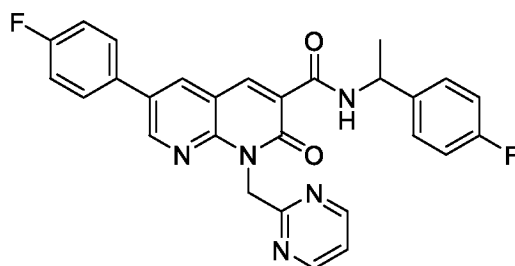
[0809] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

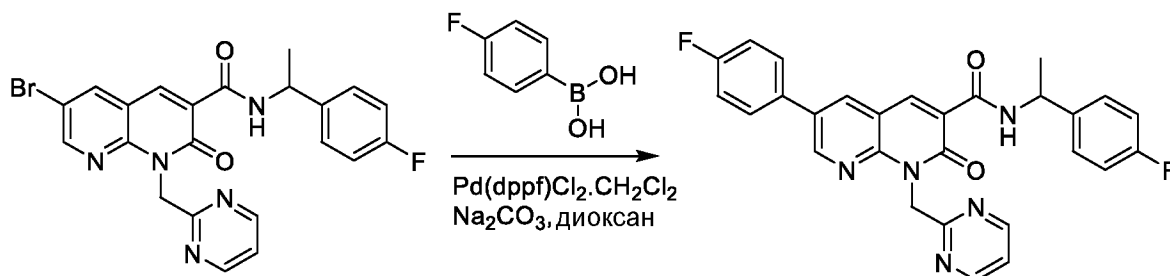
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 65 – Синтез 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 65)



[0810] Получение 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида



[0811] К раствору 6-бром-N-[1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (60 мг, 124,40 мкмоль, 1 экв.), (4-фторфенил)бороновую кислоту (34,81 мг, 248,81 мкмоль, 2 экв.) в H_2O (0,5 мл), добавляли диоксан (2 мл) Na_2CO_3

(26,37 мг, 248,81 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (10,16 мг, 12,44 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

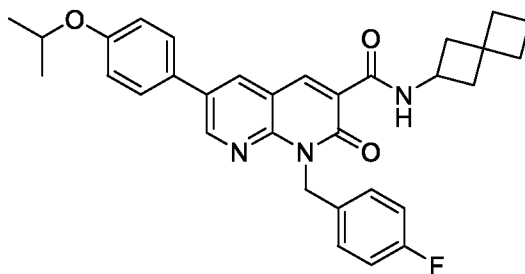
[0812] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 6-(4-фторфенил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиримидин-2-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (38,8 мг, 77,91 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0813] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,04 (br d, J = 7,7 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,79 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (br dd, J = 5,2, 8,3 Гц, 2H), 7,38 (br dd, J = 5,6, 7,8 Гц, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,02 (br t, J = 8,7 Гц, 2H), 6,10 (br d, J = 2,4 Гц, 2H), 5,31 (br t, J = 6,9 Гц, 1H), 1,58 (br d, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 498,2, [M+H]⁺, Rt: 2,789мин.

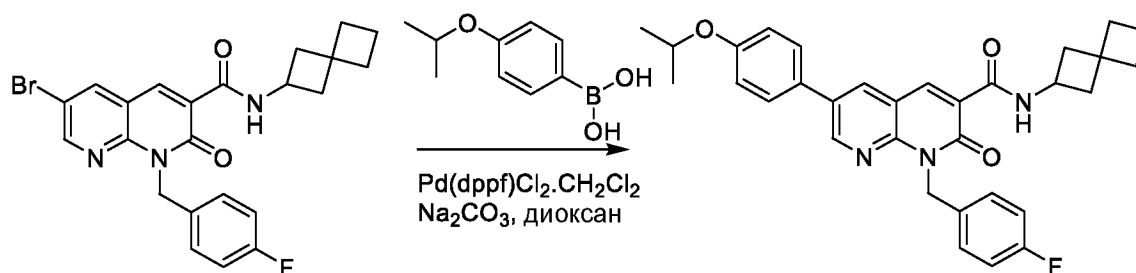
Метод ЖХ-МС

[0814] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 66 – Синтез 6-(4-изопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина -3-карбоксамида- (Соединение 66)



[0815] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-(диформетокси)фенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0816] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (80 мг, 170,09 мкмоль, 1 экв.), (4-изопропоксифенил)бороновой кислоты (61,24 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл), добавляли Na₂CO₃ (36,06 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (13,89 мг, 17,01 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0817] Смесь упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в ДМФА и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 6-(4-изопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (31,9 мг, 60,69 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0818] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,82 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 4H), 7,08 - 6,89 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 4,63 (td, J = 6,0, 12,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 1H), 2,65 - 2,42 (m, 2H), 2,09 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,2 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 526,3 [M+H]⁺, Rt: 3,476мин.

Метод ЖХ-МС

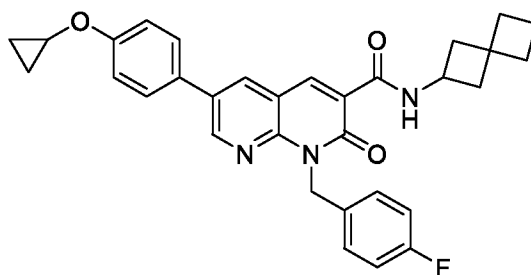
[0819] Градиент составлял 5%В за 0,40мин и 5-95%В за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

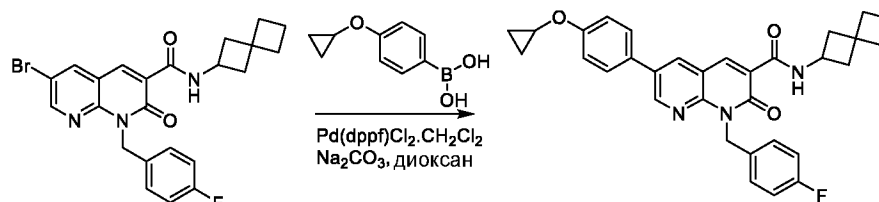
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 67 – Синтез 6-(4-циклопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 67)



[0820] Получение 6-(4-циклопропоксифенил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0821] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (80 мг, 170,09 мкмоль, 1 экв.), [4-(циклопропокси)фенил]бороновой кислоты (60,55 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Na₂CO₃ (36,06 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (13,89 мг, 17,01 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0822] Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДМФА и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) до желаемый продукт (41,6 мг, 77,07 мкмоль) получали в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

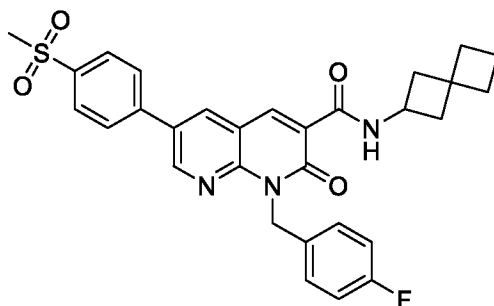
[0823] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,82 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,57 - 4,37 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 1H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,10 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 0,92 - 0,78 (m, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 524,2 [M+H]⁺, Rt: 3,438мин.

Метод ЖХ-МС

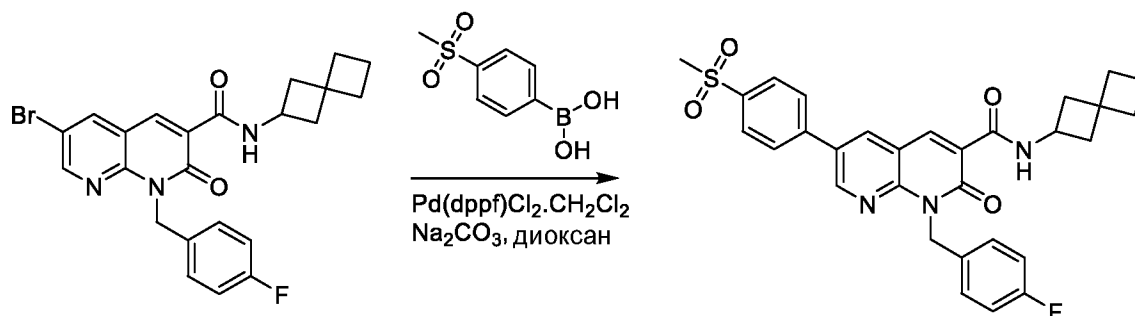
[0824] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 68. Синтез 1-(4-фторбензил)-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 68)



[0825] Получение 1-(4-фторбензил)-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0826] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (80 мг, 170,09 мкмоль, 1 экв.), (4-метилсульфонилфенил)бороновой кислоты (68,04 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл), добавляли Na₂CO₃ (36,06 мг, 340,18 мкмоль, 2 экв.) при 20°C.

Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (13,89 мг, 17,01 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0827] Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДМФА и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 1-(4-фторбензил)-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (54,4 мг) в виде белого твердого вещества.

[0828] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,75 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 5,3, 8,6 Гц, 2H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,61 - 2,46

(m, 2H), 2,10 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 546,2 $[M+H]^+$, Rt: 3,05 0мин.

Метод ЖХ-МС

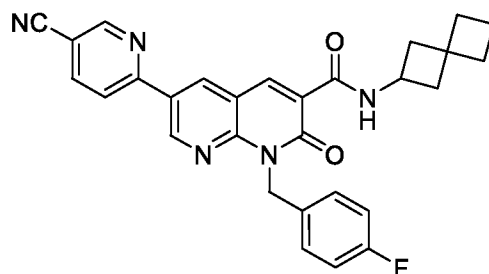
[0829] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

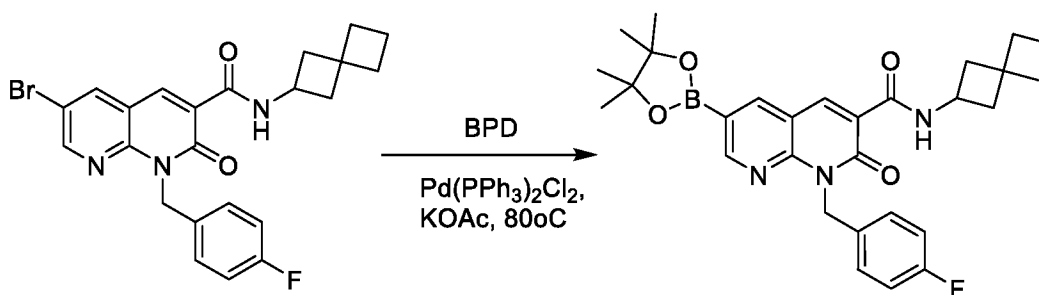
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 69 – Синтез 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 69)



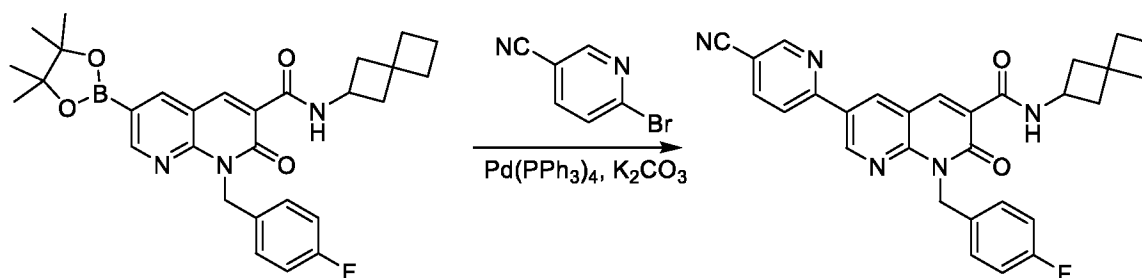
[0830] Стадия 1: Получение 1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0831] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 106,31 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1,2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (215,96 мг, 850,46 мкмоль, 8 экв.), ацетат калия (31,30 мг, 318,92 мкмоль, 3 экв.) при 20°C. Добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,46 мг, 10,63 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, обе реакционные смеси объединяли для обработки. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0832] Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали с петролевым эфиром, получая 1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (130 мг) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

[0833] Стадия 2: Получение 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0834] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 96,64 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 6-бромпиридин-3-карбонитрил (26,70 мг, 145,92 мкмоль, 1,51 экв.), K₂CO₃ (26,71 мг, 193,27 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (11,17 мг, 9,66 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂, смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0835] Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДМФА и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 6-(5-цианопиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (18 мг, 35,74 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0836] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,71 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 9,41 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 9,04 - 8,95 (m, 2H), 8,75 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (dd, J = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 5,4, 8,6 Гц, 2H), 7,06 - 6,95 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 2,60 - 2,48 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 494,1 [M+H]⁺, Rt: 3,178 мин.

Метод ЖХ-МС

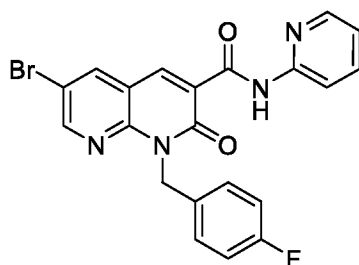
[0837] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

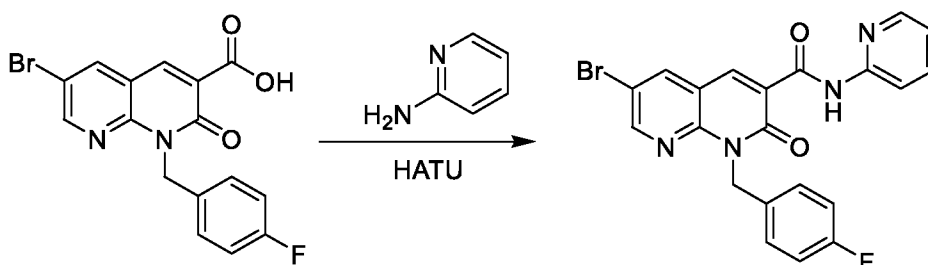
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 70 – Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 70)



[0838] Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0839] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 132,57 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (100,81 мг, 265,14 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (51,40 мг, 397,70 мкмоль, 69,27 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли пиридин-2-амин (13,72 мг, 145,83 мкмоль, 1,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[0840] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (15,2 мг, 32,29 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0841] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 12,30 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 1,0, 4,7 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 5,4, 8,3 Гц, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,97 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,78 (s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 453,0, 455,0 [M+H]⁺, Rt: 2,856мин.

Метод ЖХ-МС

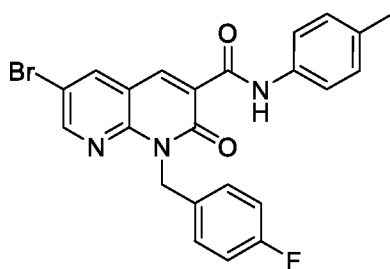
[0842] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

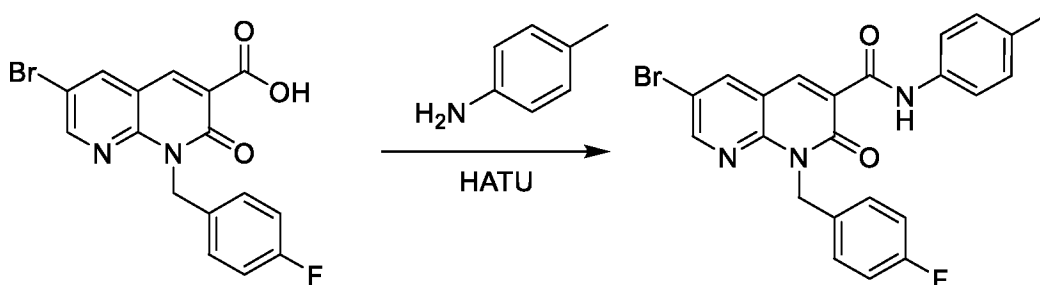
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 71. Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(п-толил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 71)



[0843] Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(п-толил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0844] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (161,30 мг, 424,22 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (82,24 мг, 636,33 мкмоль, 110,84 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли 4-метиланилин (25,00 мг, 233,32 мкмоль, 25,69 мкл, 1,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

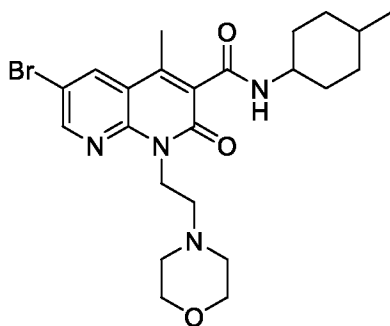
[0845] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода NH₄HCO₃]-ACN]; B%: 40%-70% ,8 мин) с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(п-толил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (14 мг, 29,90 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0846] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 11,74 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 465,9, 467,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,231 мин.

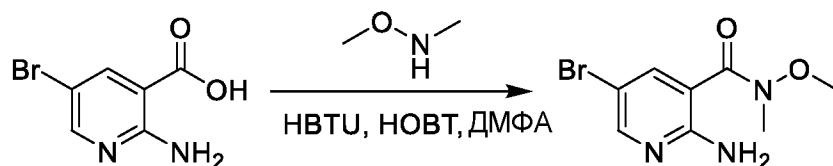
Метод ЖХ-МС

[0847] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 72. Синтез 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 72)



[0848] Стадия 1: 2-амино-5-бром-N-метокси-N-метилникотинамида



[0849] К раствору 2-амино-5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 46,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли НВТУ (24,46 г, 64,51 ммоль, 1,4 экв.) и НОВТ (8,72 г, 64,51 ммоль, 1,4 экв.) при 0°C. К смеси добавляли раствор гидрохлорида N-метоксиметанамина (4,94 г, 50,69 ммоль, 1,1 экв.) и ДИЭА (11,91 г, 92,16 ммоль, 16 мл, 2 экв.) в ДМФА (20 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 5 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали.

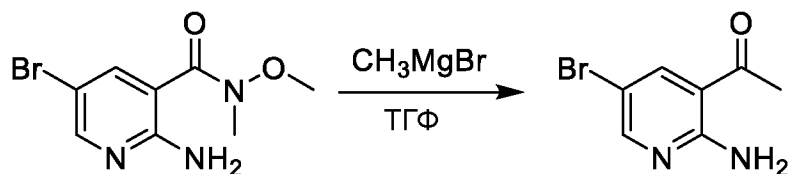
[0850] Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 1:1) с получением 2-амино-5-бром-N-метокси-N-метилникотинамида (11 г, 42,29 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

[0851] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,66 (br s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 260,0, 262,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,758 мин.

Метод ЖХ-МС

[0852] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0853] Стадия 2: 1-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)этан-1-он



[0854] К раствору 2-амино-5-бром-N-метокси-N-метилпиридин-3-карбоксамида (10 г, 38,45 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли бром(метил)магний (3 М, 51,3 мл, 4 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в насыщенный NH_4Cl (500 мл), экстрагируют этилацетатом (3×300 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали.

[0855] Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = от 100:1 до 1:1) с получением 1-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)этан-1-она (5 г, 23,25 ммоль) в виде желтого твердого вещества

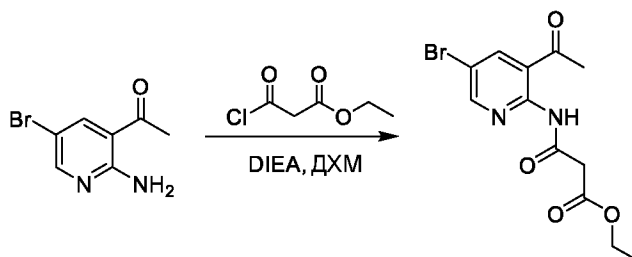
[0856] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,26 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 215,0, 217,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,957 мин.

Метод ЖХ-МС

[0857] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин).

Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0858] Стадия 3: этил-3-((3-ацетил-5-бромпиридин-2-ил)амино)-3-оксопропаноат



[0859] К смеси 1-(2-амино-5-бром-3-пиридил)этанона (3,5 г, 16,28 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (35 мл) добавляли ДИЭА (5,26 г, 40,69 ммоль, 7,1 мл, 2,5 экв.) при 0 °С. Раствор этил-3-хлор-3-оксопропаноата (6,13 г, 40,69 ммоль, 5,11 мл, 2,5 экв.) в ДХМ (35 мл) добавляли в смесь при 0°С. Перемешивали смесь при 25°С в течение 12 ч. ЖХ-МС показала образование нового пика.

[0860] Смесь концентрировали с получением этил-3-((3-ацетил-5-бромпиридин-2-ил)амино)-3-оксопропаноата (5,3 г, 16,10 ммоль) в виде масла красного цвета (использовали без дополнительной очистки).

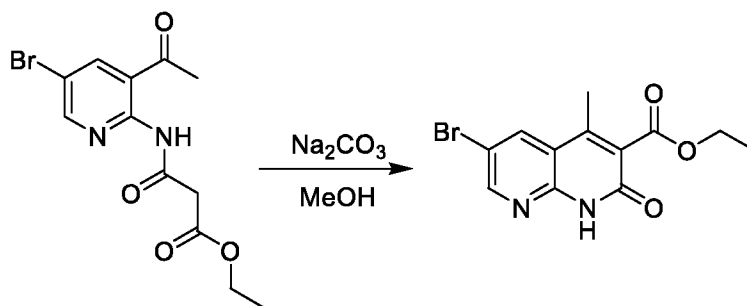
[0861] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 329,0, 330,9 [M+H]⁺, Rt: 0,929 мин.

Метод ЖХ-МС

[0862] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин).

Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0863] Стадия 4: этил-6-бром-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



[0864] К раствору этил-3-[(3-ацетил-5-бром-2-пиридил)амино]-3-оксoproпаноата (5 г, 15,19 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли Na₂CO₃ (1,26 г, 15,19 ммоль, 1 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

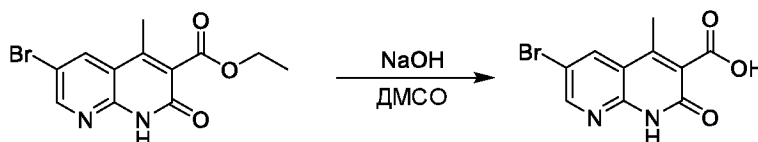
[0865] Смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл). Смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой и сушили на воздухе с получением этил-6-бром-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (2,7 г, 8,68 ммоль) в виде серого твердого вещества.

[0866] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,67 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): *m/z* 311,0, 313,0 [M+H]⁺, Rt: 1,158 мин.

Метод ЖХ-МС

[0867] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0868] Стадия 5: 6-бром-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



[0869] К раствору этил-6-бром-4-метил-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (2 г, 6,43 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли NaOH (2 М, 10 мл, 3,11 экв.) при 25°С. Перемешивали смесь при 80°С в течение 24 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

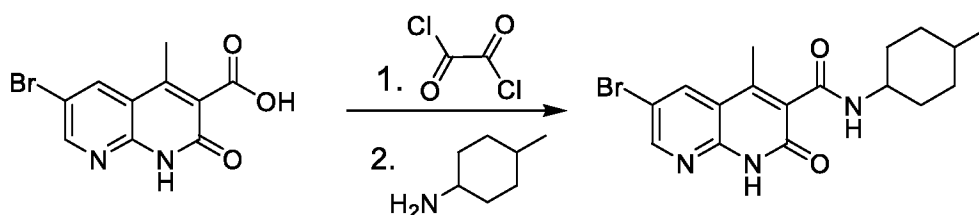
[0870] Смесь выливали в HCl (200 мл, 2 М), смесь фильтровали, и твердое вещество сушили на воздухе с получением 6-бром-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (1,4 г, 4,95 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[0871] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,57 (br s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 282,9, 284,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,791 мин.

Метод ЖХ-МС

[0872] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[0873] Стадия 6: 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



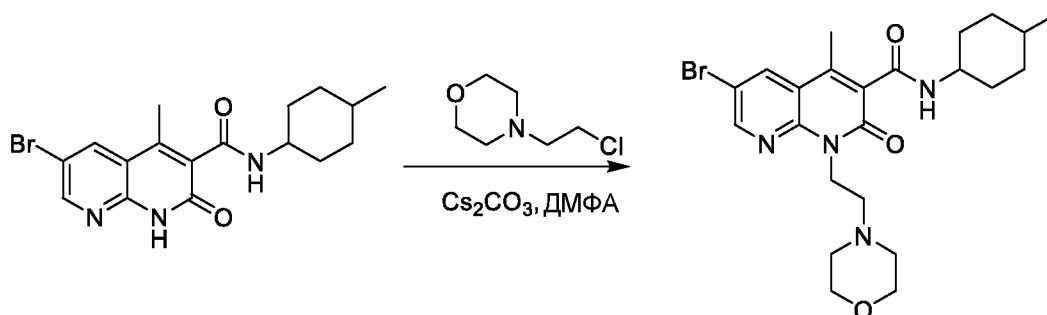
[0874] К раствору 6-бром-4-метил-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,24 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли оксалилхлорид (1,09 г, 8,48 ммоль, 742,17 мкл, 2 экв.) и ДМФА (309,84 мг, 4,24 ммоль, 326,14 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Раствор 4-метилциклогексанамина (1,5 г, 13,25 ммоль, 1,75 мл, 3,13 экв.) и ТЭА (5,15 г, 50,87 ммоль, 7,1 мл, 12 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли в смесь при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. ТСХ показала, что исходное вещество израсходовано и образовалось новое пятно.

[0875] Смесь концентрировали и остаток растирали в HCl (30 мл, 0,5 М) в течение 1 ч, затем растирали в петролейном эфире (15 мл), затем смесь фильтровали, и твердое вещество сушили на воздухе с получением 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (1,4 г, 3,70 ммоль) в виде серого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

[0876] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,34 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 - 8,14 (m, 1H), 4,13 - 3,54 (m, 1H), 2,34 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m,

2H), 1,55 (br dd, $J = 3,1, 10,1$ Гц, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,25 - 1,16 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 1H), 0,87 (br dd, $J = 2,2, 6,1$ Гц, 3H).

[0877] Стадия 7: Получение 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0878] В раствор 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (400 г, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,07 мг, 6,34 ммоль, 6 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 50°С в течение 1 часа. К смеси добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (316,43 мг, 2,11 ммоль, 2 экв) при 50°С, смесь перемешивали при 50°С в течение 11 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

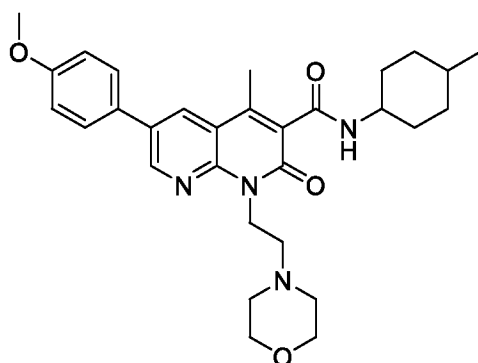
[0879] Смесь выливали в NH_4Cl (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (300 мг, 610,48 мкмоль) в виде коричневого масла (используется без дополнительной очистки).

[0880] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,63$ (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,23 (dd, $J = 2,2, 4,7$ Гц, 1H), 7,42 - 6,81 (m, 1H), 4,86 - 4,47 (m, 2H), 4,35 - 3,83 (m, 1H), 3,78 - 3,52 (m, 4H), 2,95 - 2,29 (m, 9H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,94 - 1,64 (m, 5H), 1,34 - 1,21 (m, 2H), 1,19 - 1,06 (m, 1H), 0,94 (dd, $J = 6,5, 10,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 491,1, 493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,935 мин.

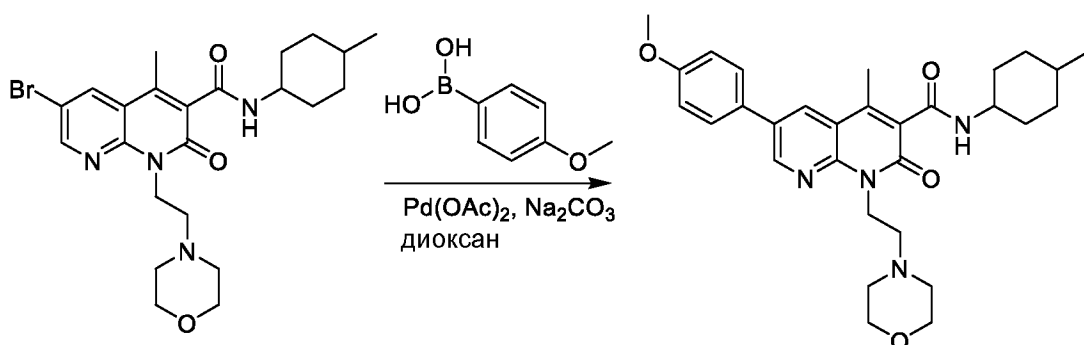
Метод ЖХ-МС

[0881] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 73 – Синтез 6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 73)



[0882] Получение 6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0883] К раствору (4-метоксифенил)бороновой кислоты (56,24 мг, 370,08 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (4,15 мг, 18,50 мкмоль, 0,1 экв.), Na₂CO₃ (30,72 мг, 370,08 мкмоль, 2 экв.) и 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (90,93 мг, 185,04 мкмоль, 1 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0884] Смесь выливали в NH₄Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-60%, 10 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (40,5 мг, 77,31 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[0885] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,79 (br s, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 1H), 7,62 - 7,40 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,71 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 4,35 - 3,81 (m, 4H), 3,69 (br s, 4H), 2,84 - 2,48 (m, 9H), 2,14 (br d, J = 9,9 Гц, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,46

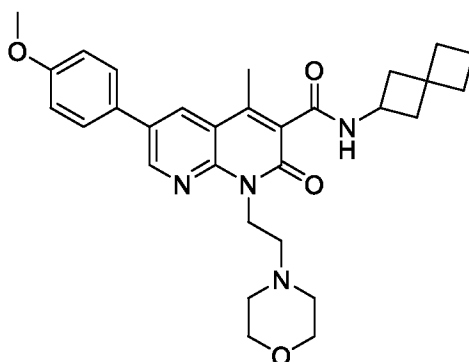
(m, 3H), 1,27 (br t, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,19 - 1,01 (m, 1H), 0,93 (br dd, $J = 6,5, 12,0$ Гц, 3H).

ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 519,3 $[M+H]^+$, Rt: 3,065 мин.

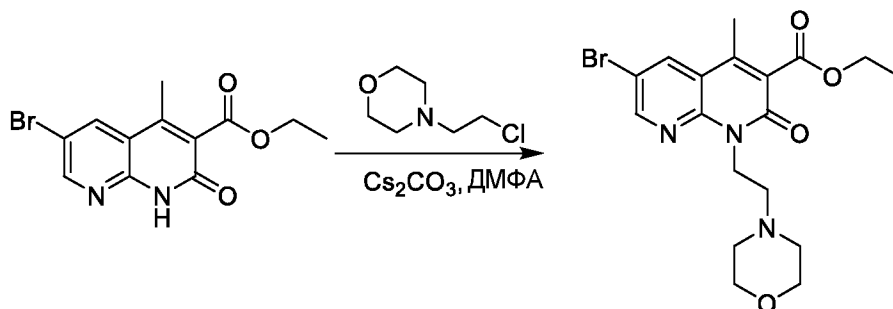
Метод ЖХ-МС

[0886] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В представляла собой CH_3CN . Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 74 – Синтез 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 74)



[0887] Стадия 1: Получение этил-6-бром-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0888] В раствор этил-6-бром-4-метил-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (600 г, 1,93 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,14 мг, 9,64 ммоль, 6 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 50 °С в течение 1 часа. 4-(2-хлорэтил)морфолин (577,06 мг, 3,86 ммоль, 2 экв.) добавляли в смесь при 50 °С, смесь перемешивали при 50 °С в течение 11 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0889] Смесь выливали в NH_4Cl (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 (50 г) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2 , этилацетат) с

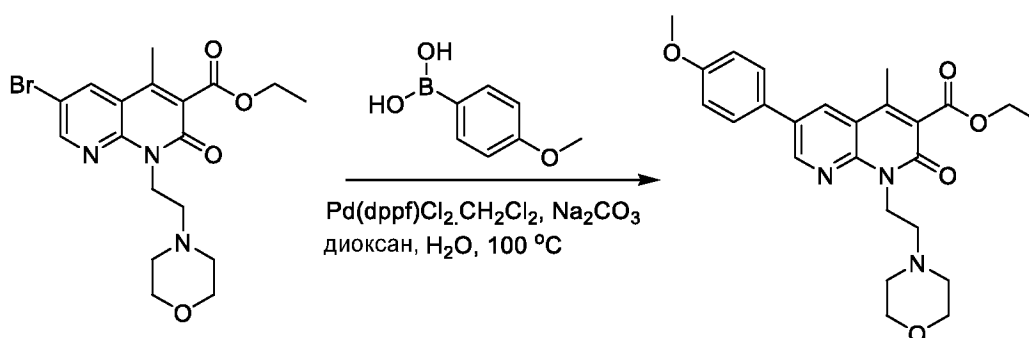
получением этил-6-бром-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (550 мг, 1,30 ммоль) в виде бесцветного масла.

[0890] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,63 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 2H), 4,45 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,75 - 3,58 (m, 4H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,59 (br s, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 424,1, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,988 мин.

Метод ЖХ-МС

[0891] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин). мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0892] Стадия 2: Получение этил-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[0893] К раствору этилового эфира 6-бром-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (550 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли (4-метоксифенил)бороновую кислоту (393,96 мг, 2,59 ммоль, 2 экв.), Na₂CO₃ (274,79 мг, 2,59 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (105,86 мг, 129,63 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

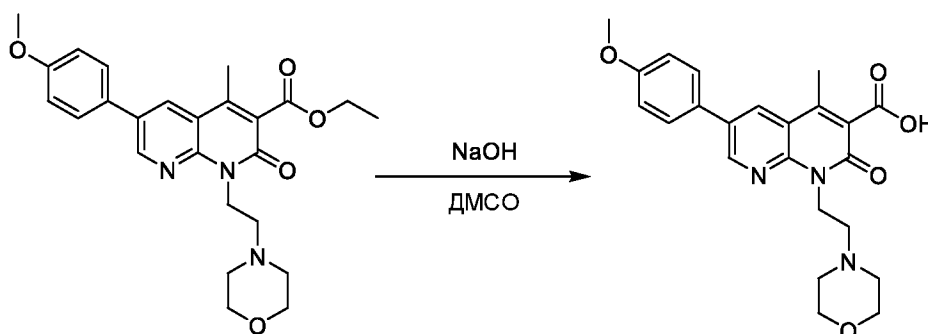
[0894] Смесь выливали в NH₄Cl (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), разделяли, органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ (30 г) и концентрировали с получением этил-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (550 мг, 1,22 ммоль) в виде коричневого масла.

[0895] ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 452,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,233 мин.

Метод ЖХ-МС

[0896] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0897] Стадия 3: Получение 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[0898] К раствору этил-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,11 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (3,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,4 мл, 2,53 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0899] Смесь выливали в HCl (2 мл, 2 н.), промывали этилацетатом (3 x 5 мл), разделяли, и водный слой лиофилизировали с получением 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (250 мг, 590,37 мкмоль) в виде оранжевого твердого вещества.

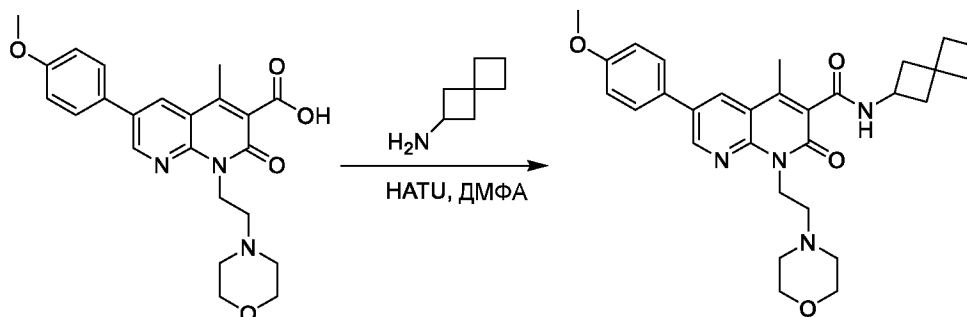
[0900] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,89 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,08 (br d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,54 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (br s, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (br s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 424,1 [M+H]⁺, Rt: 1,374 мин.

Метод ЖХ-МС

[0901] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30

мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин). мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[0902] Стадия 4: Получение 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0903] К раствору 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 165,30 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (94,28 мг, 247,96 мкмоль, 1,5 экв.), ДИЭА (42,73 мг, 330,61 мкмоль, 57 мкл, 2 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (26,85 мг, 181,84 мкмоль, 1,1 экв., HCl). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[0904] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 3 мин) с получением 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (20,0 мг, 47,18 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

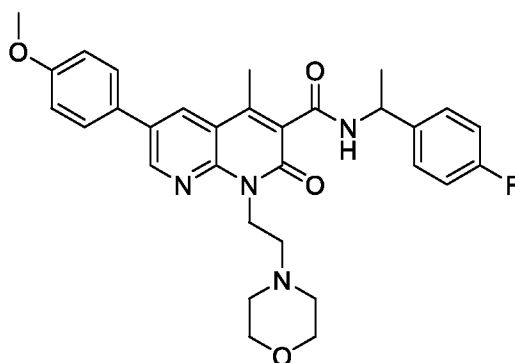
[0905] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,80 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 4,72 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 (br t, J = 4,3 Гц, 4H), 2,88 - 2,69 (m, 5H), 2,63 (br s, 4H), 2,58 - 2,48 (m, 2H), 2,09 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,79 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 517,3 [M+H]⁺, Rt: 1,007мин.

Метод ЖХ-МС

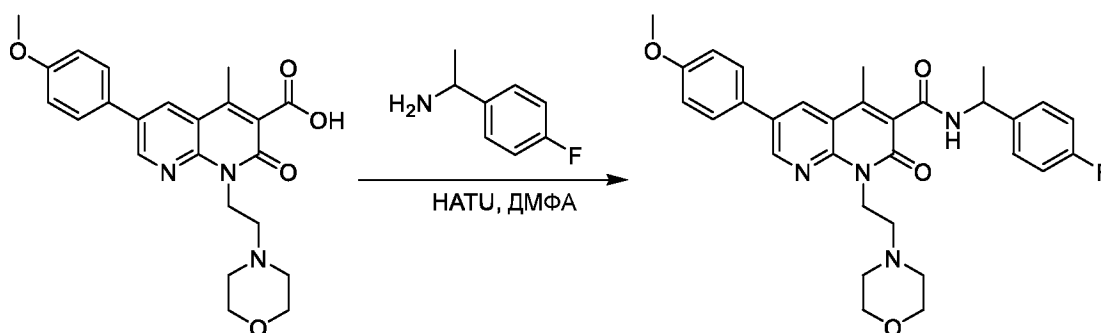
[0906] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в

течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 75. Синтез N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 75)



[0907] Получение N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[0908] К раствору 6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 165,30 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (94,28 мг, 247,96 мкмоль, 1,5 экв.), ДИЭА (42,73 мг, 330,61 мкмоль, 57 мкл, 2 экв.) и 1-(4-фторфенил)этанамин (25,31 мг, 181,84 мкмоль, 23,87 мкл, 1,1 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

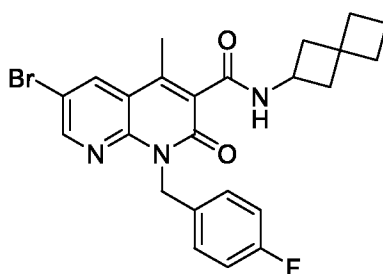
[0909] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 3 мин) с получением N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (24,4 мг, 44,76 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0910] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,81 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,07 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,55 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,05 (br d, J = 5,0 Гц, 4H), 5,30 (br t, J = 6,9 Гц, 1H), 4,74 (br t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (br s, 4H), 2,74 (br s, 5H), 2,63 (br s, 4H), 1,61 (br d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 545,3 [M+H]⁺, Rt: 1,000мин.

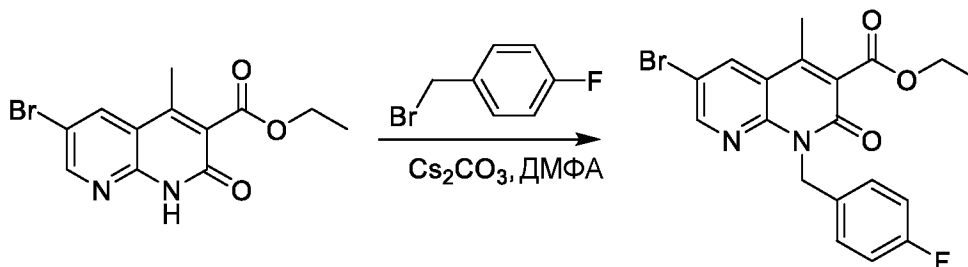
Метод ЖХ-МС

[0911] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 76 – Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 76)



[0912] Стадия 1: Получение этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата

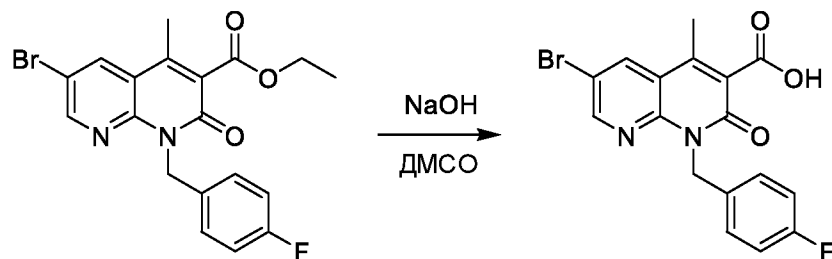


[1000] К смеси этил-6-бром-4-метил-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (90 мг, 289,27 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (282,75 мг, 867,80 мкмоль, 3 экв.) при 20°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (65,61 мг, 347,12 мкмоль, 42,89 мкл, 1,2 экв) при 50°C. Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 5 мл).

[1001] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (110 мг, 262,38 мкмоль) в виде масла красного цвета (использовали без дополнительной очистки).

[1002] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,67 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 5,5, 8,5 Гц, 2H), 6,94 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 4,47 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

[1003] Стадия 2: Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты

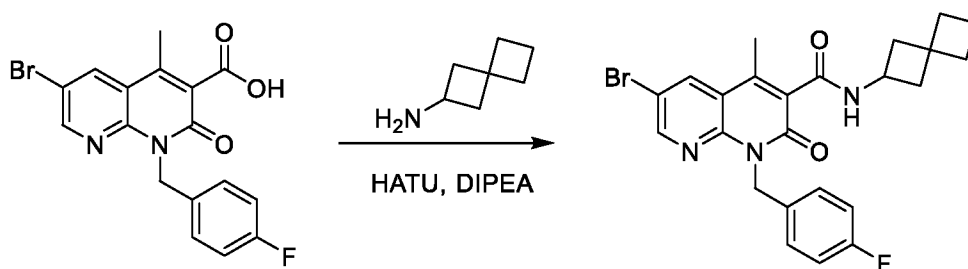


[1004] К смеси этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (110 мг, 262,38 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,26 мл, 2 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 × 10 мл).

[1005] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат, 3:1). с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (21 мг, 53,68 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1006] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 5,5, 8,5 Гц, 2H), 6,98 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,08 (s, 3H).

[1007] Стадия 3: Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1008] К смеси 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (21 мг, 53,68 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (8,72 мг, 59,05 мкмоль, 1,1 экв., HCl) в ДМФА (0,5 мл), добавляли HATU (40,82 мг, 107,36 мкмоль, 2 экв.) и DIPEA (20,81 мг, 161,05 мкмоль, 28,05 мкл, 3 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

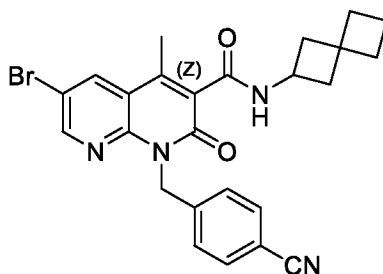
[1009] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-70%, 10 мин) с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,3 мг, 15,03 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1010] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 5,8, 8,8 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 5H), 2,02 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 4H), 1,82 - 1,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 484,2, 486,1 [M+H]⁺, Rt: 3,323 мин.

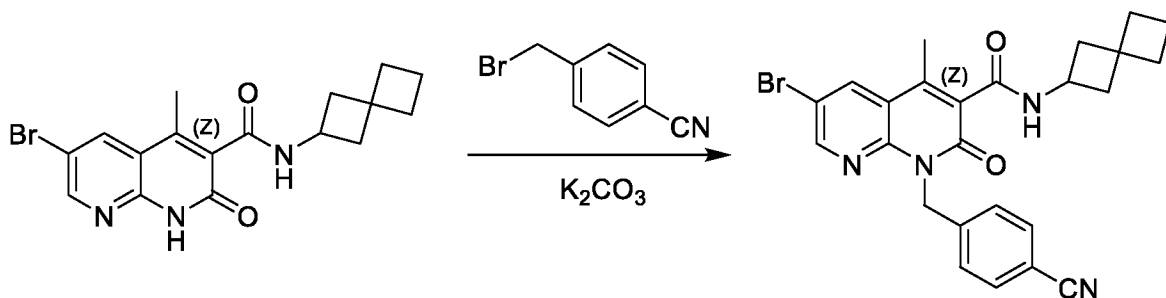
Метод ЖХ-МС

[1011] Градиент составлял 5% В через 0,40 мин и 5-95% В через 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В через 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 77 – Синтез 6-бром-1-(4-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 77)



[1012] Получение 6-бром-1-(4-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1013] К смеси 6-бром-4-метил-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 132,89 мкмоль, 1 экв.) и 4-(бромметил)бензонитрила (31,26 мг, 159,47 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли K₂CO₃ (55,10 мг, 398,67 мкмоль, 3 экв.)

одной порцией при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование Реагента 1 и один основной пик с желаемым значением m/z. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

Смесь фильтровали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин) с получением 6-бром-1-(4-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (15,8 мг, 31,74 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1014] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (br d, J = 6,5 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,42 (sxt, J = 7,9 Гц, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,09 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,01 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 491,1, 493,1 [M+H]⁺, Rt: 2,716 мин.

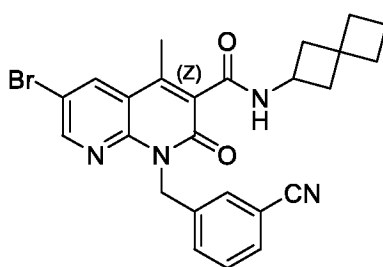
Метод ЖХ-МС

[1015] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

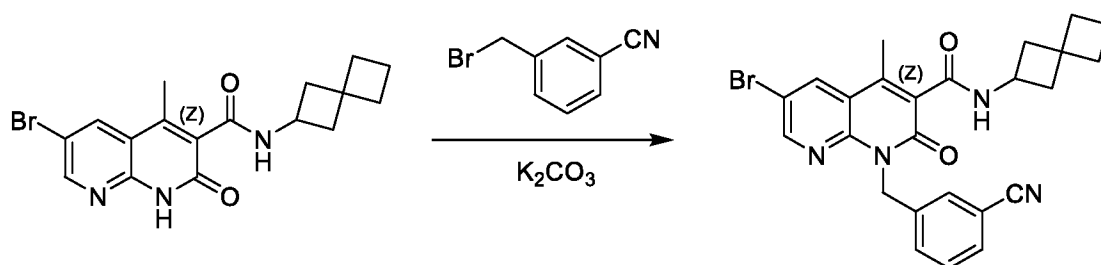
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 78 – Синтез 6-бром-1-(3-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 78)



[1016] Получение 6-бром-1-(3-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1017] К смеси 6-бром-4-метил-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 132,89 мкмоль, 1 экв.) и 3-(бромметил)бензонитрила (31,26 мг, 159,47 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли K₂CO₃ (55,10 мг, 398,67 мкмоль, 3 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[1018] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин) с получением 6-бром-1-(3-цианобензил)-4-метил-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (8,6 мг, 17,36 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1019] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,43 (sxt, J = 7,9 Гц, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,09 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 4H), 1,90 - 1,81 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 491,1, 493,1 [M+H]⁺, Rt: 2,730 мин.

Метод ЖХ-МС

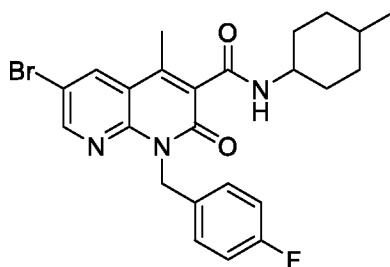
[1020] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00мин, затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле.

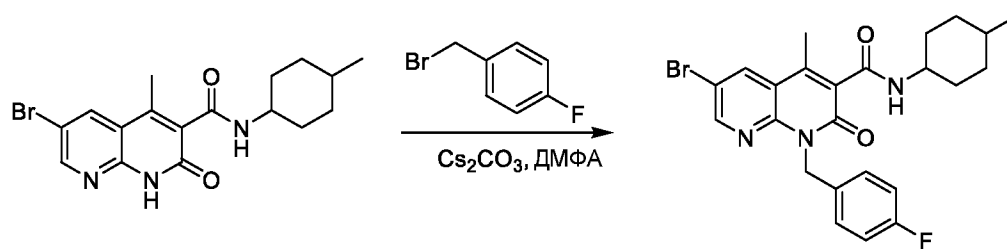
Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 79. Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 79)



[1021] Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1022] В раствор 6-бром-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (400 г, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,07 мг, 6,34 ммоль, 6 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 50°С в течение 1 ч, в смесь добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (199,89 мг, 1,06 ммоль, 130,65 мкл, 1 экв.) при 50°С, смесь перемешивали при 50°С в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в NH_4Cl (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 (30 г) и концентрировали.

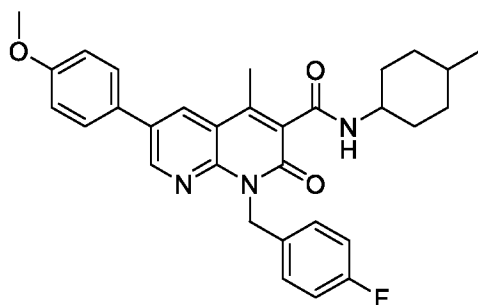
[1023] Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка NH_4CO_3 : Waters Xbridge BEH C18 100*30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-75%, 10 мин) для получения желаемого продукта 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (28,5 мг, 58,60 мкмоль) в виде белого твердого вещества и 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (300 мг, 616,81 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества.

[1024] ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ = 8,75 (dd, J = 1,2, 2,2 Гц, 1H), 8,58 - 8,44 (m, 1H), 8,32 - 8,15 (m, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 5,53 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,08 - 3,57 (m, 1H), 2,38 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,60 - 1,34 (m, 3H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 1,15 - 0,95 (m, 1H), 0,87 (dd, J = 1,9, 6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 486,1, 488,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,235 мин.

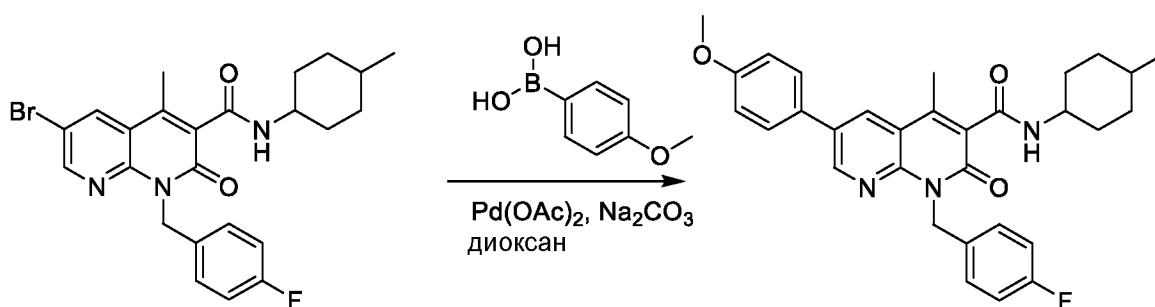
Метод ЖХ-МС

[1025] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 80 – Синтез 1-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 80)



[1026] Получение 1-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1027] К раствору (4-метоксифенил)бороновой кислоты (56,24 мг, 370,08 мкмоль, 2 экв.) в диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (4,15 мг, 18,50 мкмоль, 0,1 экв.) и Na₂CO₃ (19,61 мг, 185,04 мкмоль, 1 экв.) и 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (90 мг, 185,04 мкмоль, 1 экв.) при 25°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

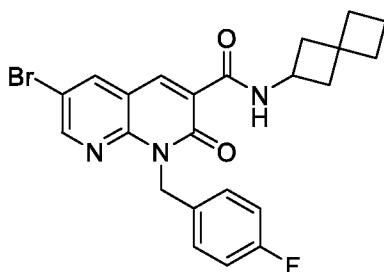
[1028] Смесь выливали в NH₄Cl (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл), органический слой промывали солевым раствором (3 мл), сушили над Na₂SO₄ (5 г) и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge BEH C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-70%, 10 мин) с получением 1-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-N-(4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (32 мг, 62,31 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1029] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,82 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 4,5H), 7,04-6,9 (m, 4,5H), 5,74 (br d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,35 - 3,75 (m, 4H), 2,72 (br d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,14 (br d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 4H), 1,55 - 1,19 (m, 3H), 1,18 - 1,03 (m, 1H), 0,93 (br dd, J = 6,4, 13,4 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 514,3 [M+H]⁺, Rt: 3,500 мин.

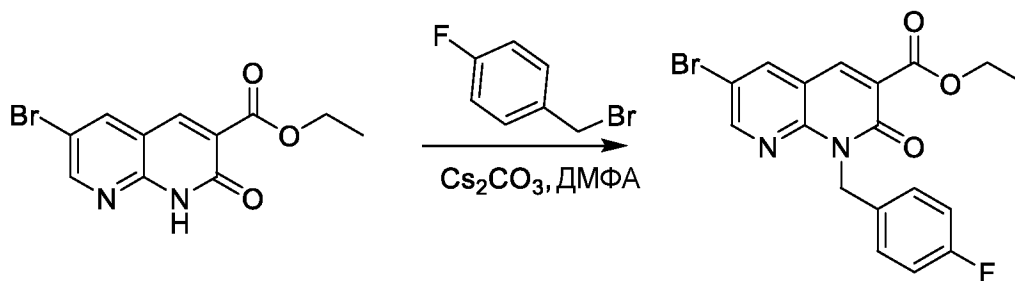
Метод ЖХ-МС

[1030] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 81 – Синтез 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 81)



[1031] Стадия 1: Получение этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1032] К раствору этил-6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (921,19 мг, 2,83 ммоль, 2,8 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли 1-(бромметил)-4-фторбензол (381,73 мг, 2,02 ммоль, 249,50 мкл, 2 экв.). Перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл).

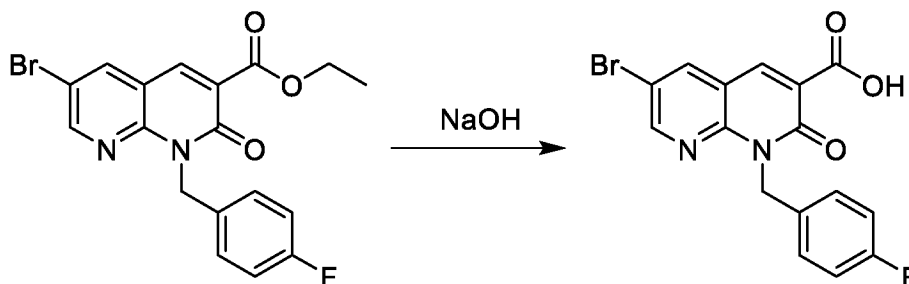
[1033] Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением этил-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг) в виде твердого вещества желтого цвета (используют без дополнительной очистки).

[1034] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,72 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 5,6, 8,7 Гц, 2H), 6,95 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 405,1, 406,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,492 мин.

Метод ЖХ-МС

[1035] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[1036] Стадия 2: Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1037] К раствору этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (270 мг, 666,31 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли NaOH (2 М, 666,31 мкл, 2 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл).

[1038] Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (240 мг) в виде желтого твердого вещества (использовали без дополнительной очистки).

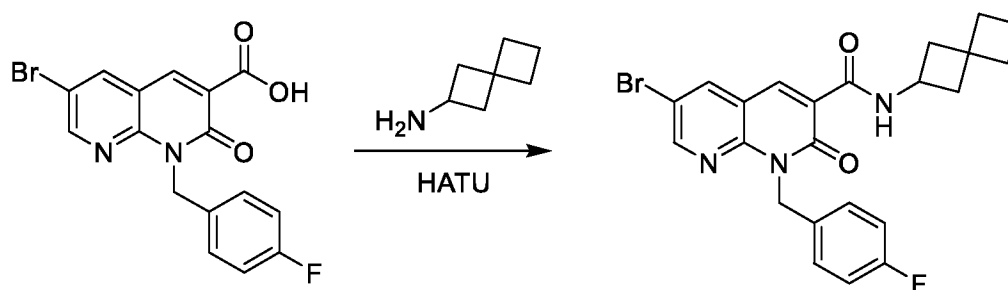
[1039] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 14,03 - 13,68 (m, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,84 - 8,79 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 5,64 (s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 377,0, 379,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,390 мин.

Метод ЖХ-МС

[1040] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[1041] Стадия 3: Получение 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1042] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (161,30 мг, 424,22 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (82,24 мг, 636,33 мкмоль, 110,84 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли спиро[3,3]гептан-2-амин (31,32 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа.

ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[1043] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X bridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80 %, 8 мин) с получением 6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (10,9 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

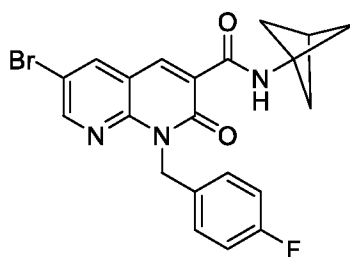
[1044] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,72 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 5,5, 8,4 Гц, 2H), 6,98 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 2,09 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 4H), 1,90 - 1,81 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 469,9, 471,9 [M+H]⁺, Rt: 3,235 мин.

Метод ЖХ-МС

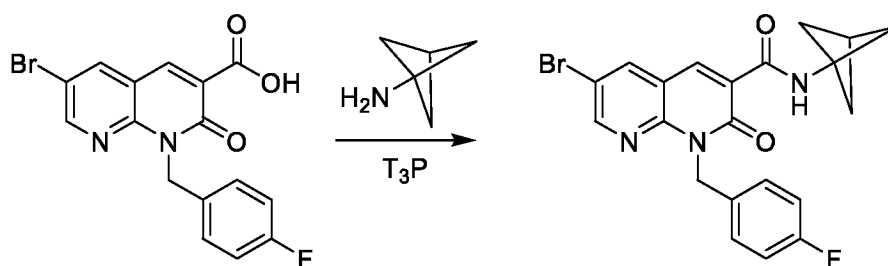
[1045] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00 мин, затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 82 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 82)



[1046] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1047] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 106,05 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-3-амин (15,22 мг, 127,27 мкмоль, 1,2 экв., HCl), ДИЭА (82,24 мг, 636,33 мкмоль, 110,83 мкл, 6 экв.) и ТЗР (134,98 мг, 212,11 мкмоль, 126,15 мкл, чистота 50%, 2 экв.).

[1048] Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, растирали с 1 метанолом (1 мл) и фильтровали, получая N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (14,6 мг, 33,01 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

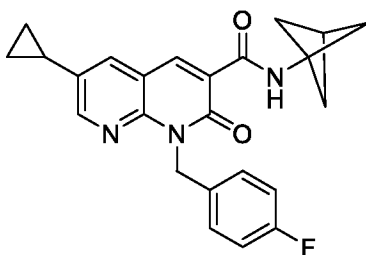
[1049] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,81 (s, 1H), 8,89 - 8,82 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 5,7, 8,6 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 442,1, 444,1 [M+H]⁺, Rt: 3,510 мин.

Метод ЖХ-МС

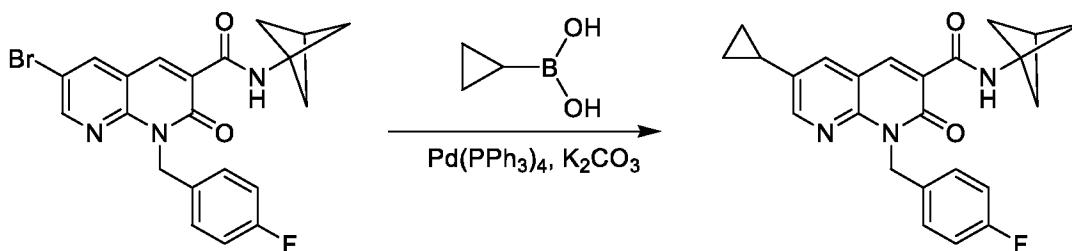
[1050] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01–4,30 мин).

Пример 83 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 83)



[1051] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1052] Смесь N-(3-бицикло[1.1.1]пентанил)-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 113,05 мкмоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (11,65 мг, 135,66 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (46,87 мг, 339,15 мкмоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (13,06 мг, 11,31 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (0,4 мл) и воде (0,1 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

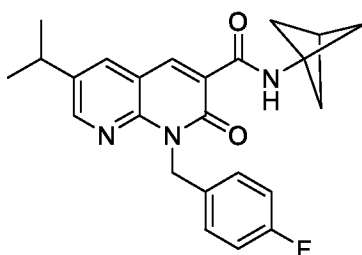
[1053] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,5 мг, 18,59 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

[1054] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ = 8,78 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J* = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,76 (s, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 404,2 [M+H]⁺, Rt: 3,603 мин.

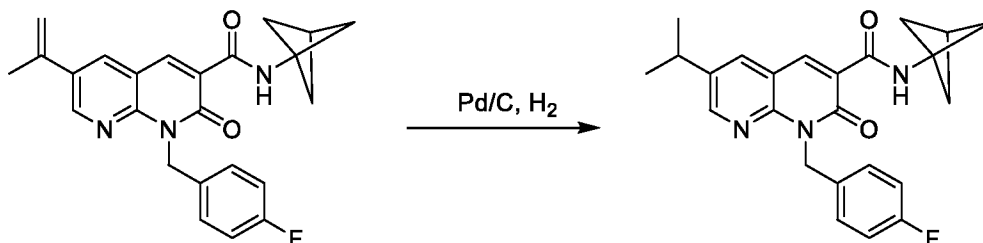
Метод ЖХ-МС

[1055] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 84 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 84)



[1056] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1057] К раствору N-(3-бицикло[1.1.1]пентанил)-1-[(4-фторфенил)метил]-6-изопропенил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (70 мг, 173,50 мкмоль, 1 экв.) в этилацетате (5 мл) добавляли Pd/C (6,44 мг, 5,46 мкмоль, чистота 10%, 3,15e-2 экв.). Перемешивали смесь в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)) при 25°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[1058] Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

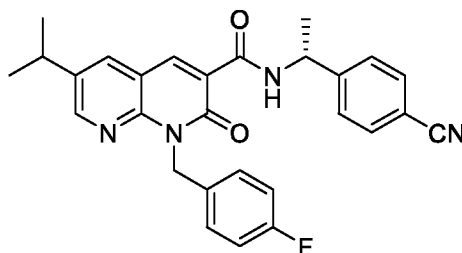
Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (25,4 мг, 62,64 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1059] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD-}d_4$) δ = 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,11 (td, J = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,35 (d, J = 7,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 406,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,659 мин.

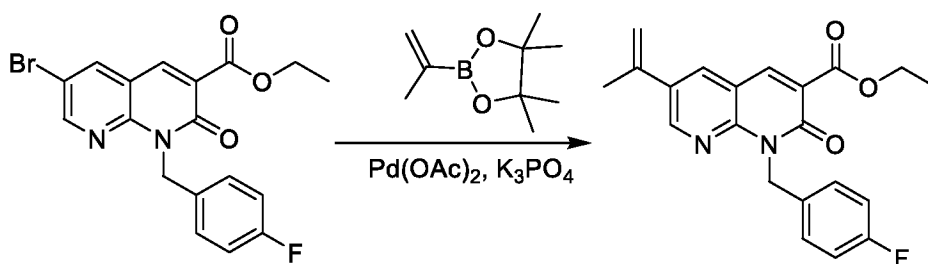
Метод ЖХ-МС

[1060] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01–4,30 мин).

Пример 85. Синтез (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 85)



[1061] Стадия 1: Получение этил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1062] Смесь 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (311,02 мг, 1,85 ммоль, 1,5 экв.), этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (500 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), трициклогексилфосфана (34,60 мг, 123,39 мкмоль, 40,00 мкл, 0,1 экв.), K_3PO_4 (916,72 мг, 4,32 ммоль, 3,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27,70 мг, 123,39 мкмоль, 0,1 экв.) в воде (0,5 мл) и толуоле (5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

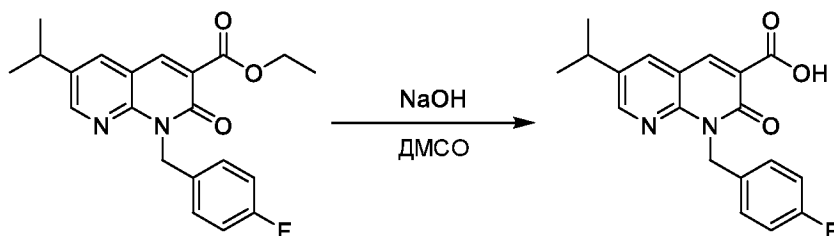
[1063] Смесь выливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат, от 50:1 до 1:1) с получением этил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,09 ммоль) в виде желтого твердого вещества.

[1064] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,85 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 5,6, 8,5 Гц, 2H), 6,94 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 367,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,159 мин.

Метод ЖХ-МС

[1065] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[1066] Стадия 2: Получение 1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1067] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-6-изопропил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 542,89 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (6 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,8 мл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

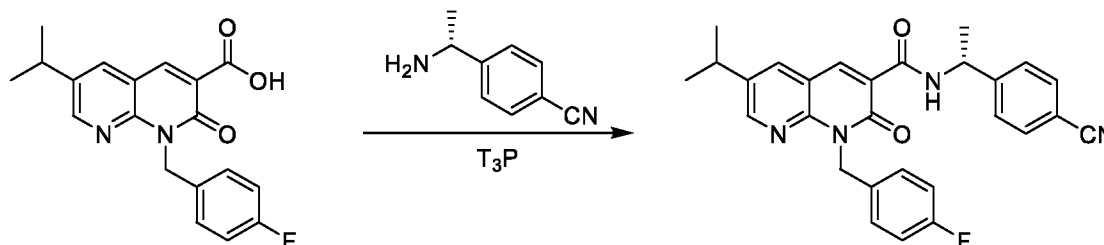
[1068] Смесь подкисляли до pH 5 путем добавления 2 н. соляной кислоты по каплям при 0 °С, смесь фильтровали и очищали полученное твердое вещество с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 1%-40%, 12 мин) для получения 1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 293,82 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1069] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 14,33 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,12 (td, J = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 341,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,046 мин.

Метод ЖХ-МС

[1070] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В представляла собой CH_3CN . Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

[1071] Стадия 3: Получение (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1072] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-6-изопропил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 146,91 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (56,96 мг, 440,73 мкмоль, 76,76 мкл, 3 экв.) и 4-[(1R)-1-аминоэтил]бензонитрил (32,20 мг, 176,29 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 0°C. В смесь добавляли ТЗР (186,97 мг, 293,82 мкмоль, 174,74 мкл, чистота 50%, 2 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

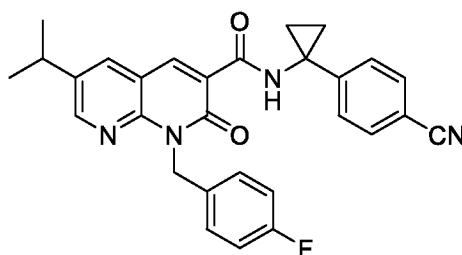
[1073] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 55%-85 %, 8 мин) с получением (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (26,0 мг, 55,49 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1074] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,25 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,87 - 5,71 (m, 2H), 5,32 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,08 (td, J = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 469,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,447 мин.

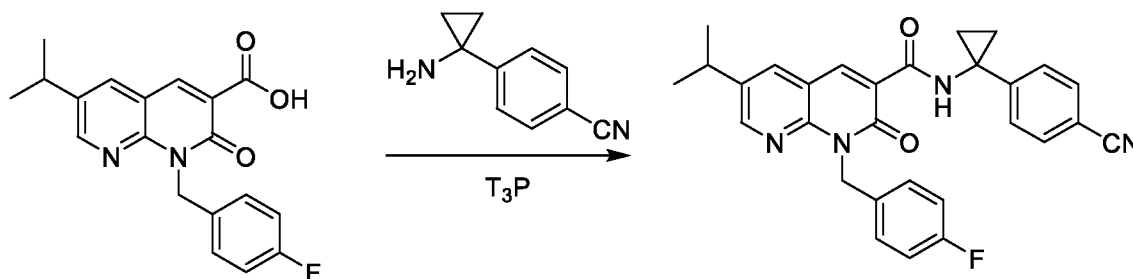
Метод ЖХ-МС

[1075] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 86 – Синтез N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 86)



[1076] Получение N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1077] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-6-изопропил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 146,91 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (56,96 мг, 440,73 мкмоль, 76,76 мкл, 3 экв.) и 4-(1-аминоциклопропил)бензонитрил (34,32 мг, 176,29 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 0°C. В смесь добавляли ТЗР (186,97 мг, 293,82 мкмоль, 174,74 мкл, чистота 50%, 2 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

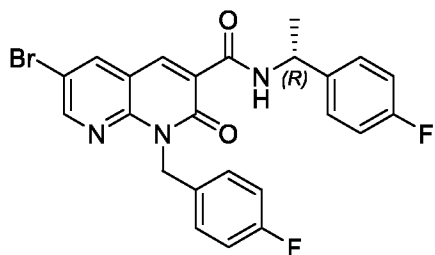
[1078] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-70 %, 8 мин) с получением N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (33,0 мг, 68,67 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1079] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,40 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,09 (td, J = 6,9, 13,9 Гц, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 481,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,458 мин.

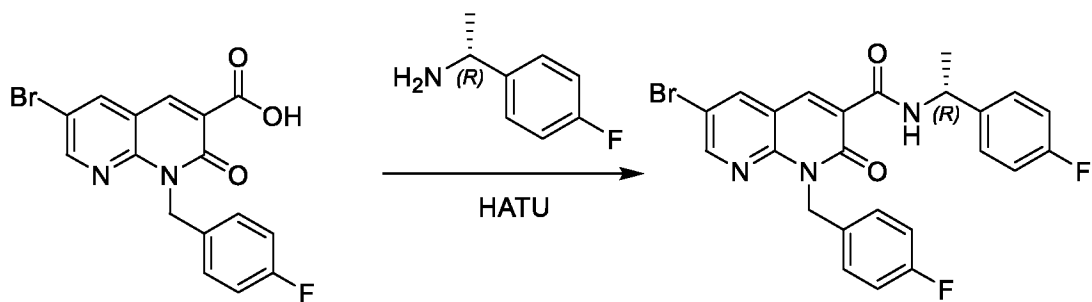
Метод ЖХ-МС

[1080] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01–4,30 мин).

Пример 87. Синтез (R)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 87)



[1081] Получение (R)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1082] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (161,30 мг, 424,22 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (82,24 мг, 636,33 мкмоль, 110,84 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (29,52 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5

часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

[1083] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X bridge ВЕН С18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80 %, 8 мин) с получением (R)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (18,7 мг, 37,53 мкмоль) в виде светло-желтого твердого вещества.

[1084] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,02 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,10 - 6,93 (m, 4H), 5,73 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 497,9, 499,9 [M+H]⁺, Rt: 3,094 мин.

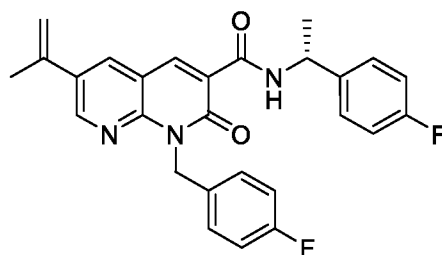
Метод ЖХ-МС

[1085] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%B в течение 1,00мин, затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

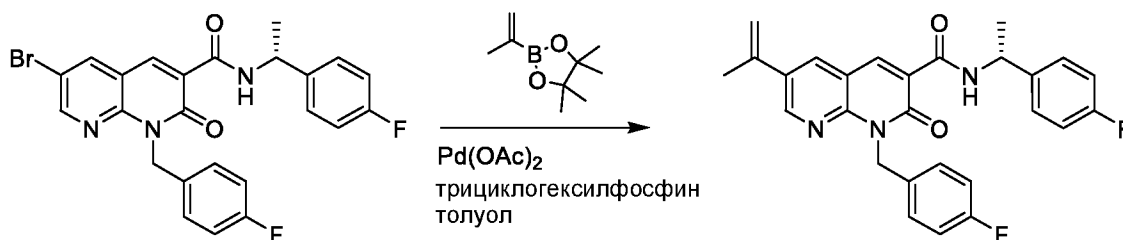
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 88. Синтез (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 88)



[1086] Получение (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1087] К раствору 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (35,41 мг, 210,71 мкмоль, 1,5 экв.) 6-бром-N-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]-1-[(4-фторфенил)метил]-2-

оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (70 мг, 140,47 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли K_3PO_4 (104,36 мг, 491,65 мкмоль, 3,5 экв.), трициклогексилфосфан (3,94 мг, 14,05 мкмоль, 4,55 мкл, 0,1 экв.) при 20°C. В смесь добавляли $Pd(OAc)_2$ (3,15 мг, 14,05 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

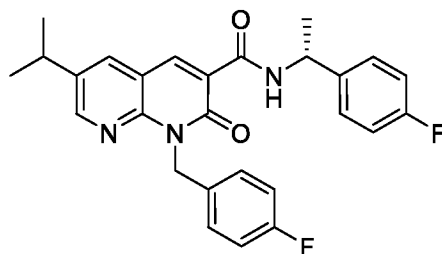
[1088] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 65%-90%, 10 мин) с получением (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (14,1 мг, 29,58 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1089] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 10,10 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,08 - 6,94 (m, 4H), 5,78 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,31 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 460,2 $[M+H]^+$, Rt: 3,130 мин.

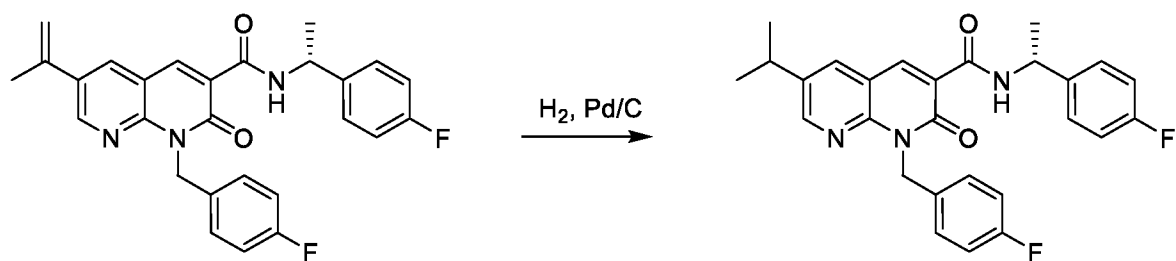
Метод ЖХ-МС

[1090] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,4-3,0 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 89. Синтез (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 89)



[1091] Получение (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1092] К смеси N-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]-1-[(4-фторфенил)метил]-6-изопропенил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 108,82 мкмоль, 1 экв.), Pd/C (13,06 мг, 108,82 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика.

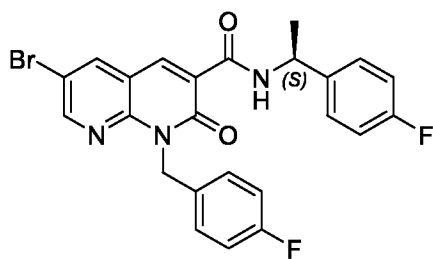
[1093] Продукт фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 65%-90%, 10 мин) с получением (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7 мг, 14,26 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1094] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,15 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 5,5, 8,4 Гц, 2H), 7,39 (dd, J = 5,4, 8,4 Гц, 2H), 7,10 - 6,92 (m, 4H), 5,89 - 5,70 (m, 2H), 5,31 (quin, J = 7,1 Гц, 1H), 3,07 (td, J = 6,9, 13,8 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 462,2 [M+H]⁺, Rt: 3,146 мин.

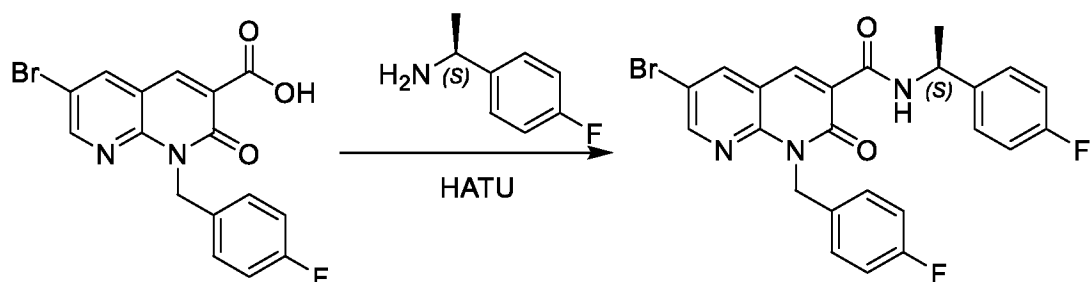
Метод ЖХ-МС

[1095] Градиент составлял 5%B за 0,40мин и 5-95%B за 0,4-3,0мин, удерживание на 95%B в течение 1,00мин, затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 90. Синтез (S)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 90)



[1096] Получение (S)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1097] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (161,30 мг, 424,22 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (82,24 мг, 636,33 мкмоль, 110,84 мкл, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Добавляли (1S)-1-(4-фторфенил)этанамин (29,52 мг, 212,11 мкмоль, 1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters X bridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80 %, 8 мин) с получением (S)-6-бром-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8- нафтиридин-3-карбоксамид (21,4 мг, 42,94 мкмоль) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

[1098] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,13 - 9,95 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 5,5, 8,6 Гц, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,12 - 6,93 (m, 4H), 5,73 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 497,9, 499,9 [M+H]⁺, Rt: 3,092мин.

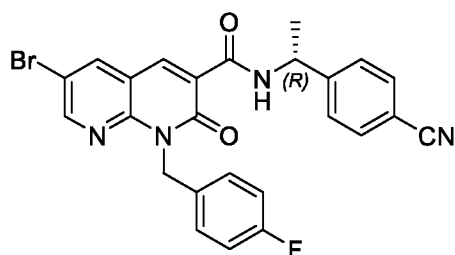
Метод ЖХ-МС

[1099] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%В в течение 1,00мин, затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин.

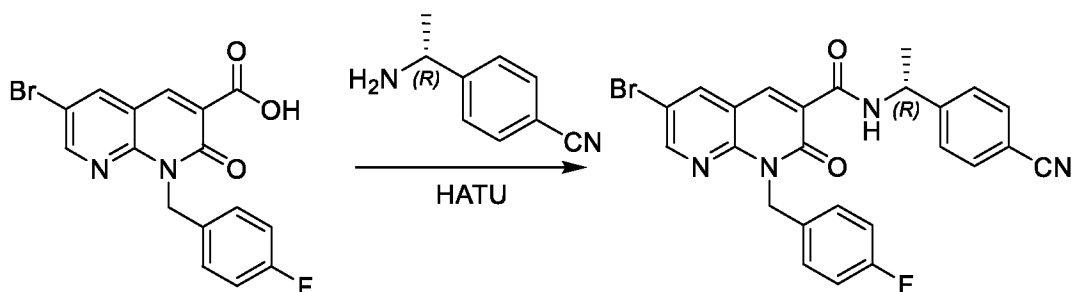
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 91. Синтез (R)-6-бром-N-(1-(4-цианопенил)этил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 91)



[1100] Получение (R)-6-бром-N-(1-(4-цианопенил)этил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1101] Смесь 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (90 мг, 238,62 мкмоль, 1 экв.), HATU (181,46 мг, 477,25 мкмоль, 2 экв.) и ДИЭА (92,52 мг, 715,87 мкмоль, 124,69 мкл, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, к смеси добавляли 4-[(1R)-1-аминоэтил]бензонитрил (34,88 мг, 238,62 мкмоль, 1 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1102] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением (R)-6-бром-N-(1-(4-цианопенил)этил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (14 мг, 27,70 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1103] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,90 - 9,88 (m, 1H), 8,88 - 8,82 (m, 3H), 7,82 - 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 - 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 5,69 - 5,61 (m, 2H), 5,22 - 5,14 (m, 1H), 1,51 - 1,50 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 504,9, 506,9 [M+H]⁺, Rt: 2,972мин.

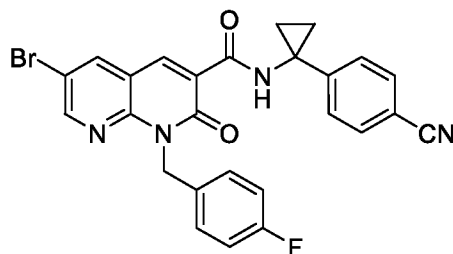
Метод ЖХ-МС

[1104] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

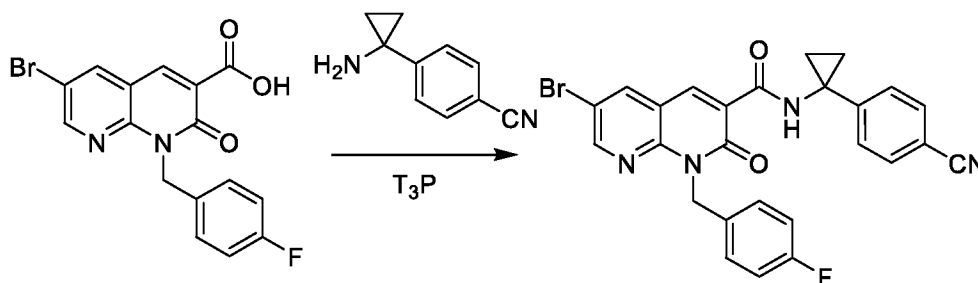
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 92 – Синтез 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 92)



[1105] Получение 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1106] К смеси 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 132,57 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли ДИЭА (102,80 мг, 795,41 мкмоль, 138,55 мкл, 6 экв.), 4-(1-аминоциклопропил)бензонитрил (51,61 мг, 265,14 мкмоль, 2 экв., HCl) и T3P (168,72 мг, 265,14 мкмоль, 157,68 мкл, чистота 50%, 2 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1107] Смесь выливали в воду (10 мл), твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 6-бром-N-(1-(4-цианофенил)циклопропил)-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (24 мг, 45,42 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

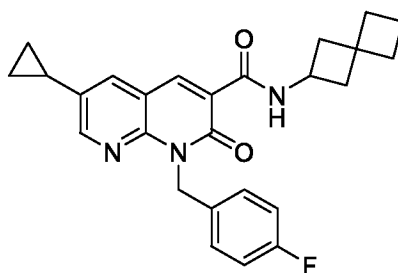
[1108] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H), 7,73 (br d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 4H), 7,11 (br t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,65 (s, 2H), 1,41 (br d, J = 7,6 Гц, 4H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 517,1, 519,1 [M+H]⁺, Rt: 3,403 мин.

Метод ЖХ-МС

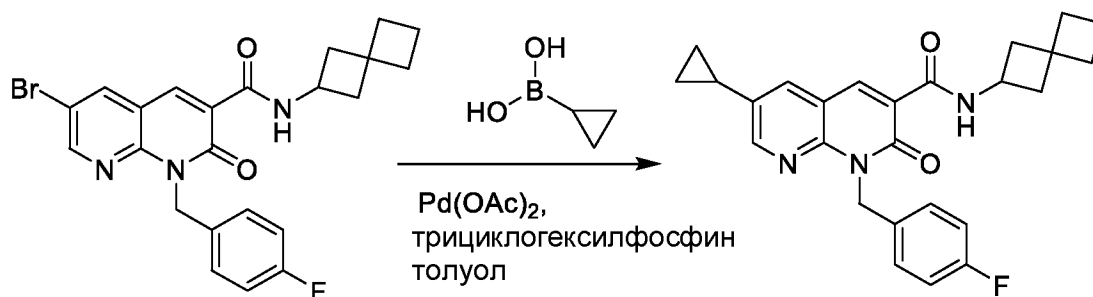
[1109] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 $2,1 \times 50 \text{ мм}$ (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 93 – Синтез 6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 93)



[1110] Получение 6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1111] К раствору 6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг, 212,62 мкмоль, 1 экв.), циклопропилбороновой кислоты (23,74 мг, 276,40 мкмоль, 1,3 экв.) в толуоле (2 мл), H_2O (0,15 мл) добавляли K_3PO_4 (157,96 мг, 744,15 мкмоль, 3,5 экв.) и трициклогексилфосфан (5,96 мг, 21,26 мкмоль, 6,89 мкл, 0,1 экв.) при 20°C . Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,77 мг, 21,26 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 , смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1112] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 $100 \times 25 \text{ мм} \times 5 \text{ мкм}$; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с получением 6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (25,6 мг, 59,09 мкмоль) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9,82 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 5,4, 8,6 Гц, 2H), 7,03 - 6,86 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 4,45 (sxt, J = 8,0 Гц, 1H), 2,51 (ddd, J = 2,9, 7,6, 9,2 Гц,

2H), 2,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 5H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 432,2 $[M+H]^+$, Rt: 3,211 мин.

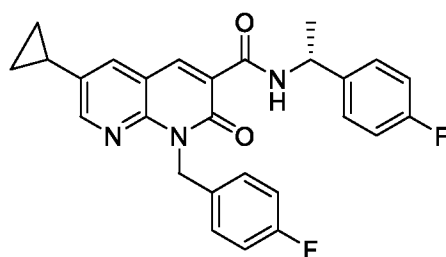
Метод ЖХ-МС

[1113] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95%B в течение 1,00 мин, затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

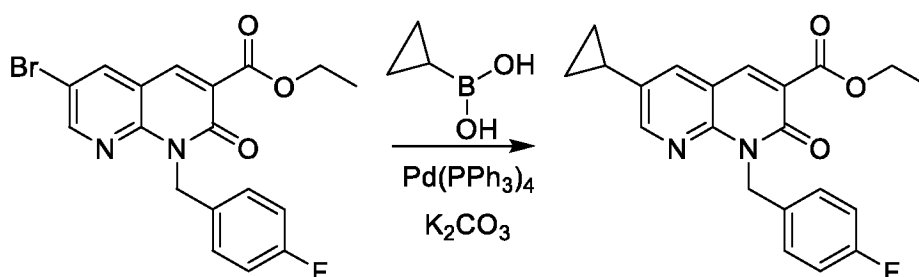
Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм).

Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 94. Синтез (R)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (Соединение 94)



[1114] Стадия 1: Получение этил-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1115] К смеси этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 493,56 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (204,64 мг, 1,48 ммоль, 3 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (63,59 мг, 740,34 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,2 мл). Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (57,03 мг, 49,36 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 .

Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл).

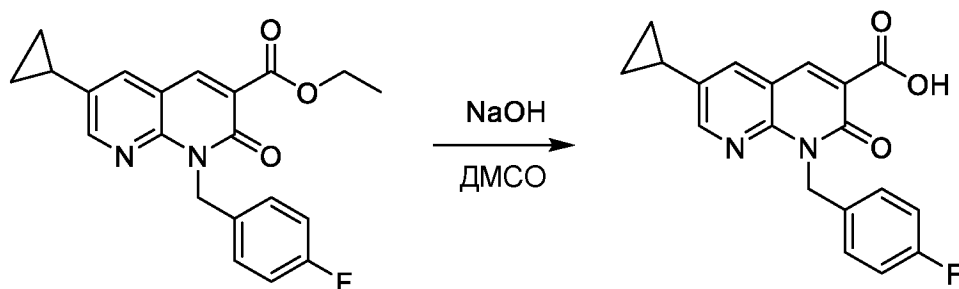
[1116] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксилата (170 мг, 463,99 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета (использовали без дополнительной очистки).

[1117] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,85 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,55 (br d, J = 3,4 Гц, 2H), 7,01 - 6,96 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 1,21 - 1,11 (m, 2H), 0,87 - 0,79 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 367,2, 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,128/1,249 мин.

Метод ЖХ-МС

[1118] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[1119] Стадия 2: Получение 6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1120] К смеси этил-6-циклопропил-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (170 мг, 463,99 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли NaOH (2 М, 2,32 мл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 50°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

Выливали реакционную смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл).

[1121] Объединенную органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (150 мг, 443,35 мкмоль), которую использовали без дополнительной очистки.

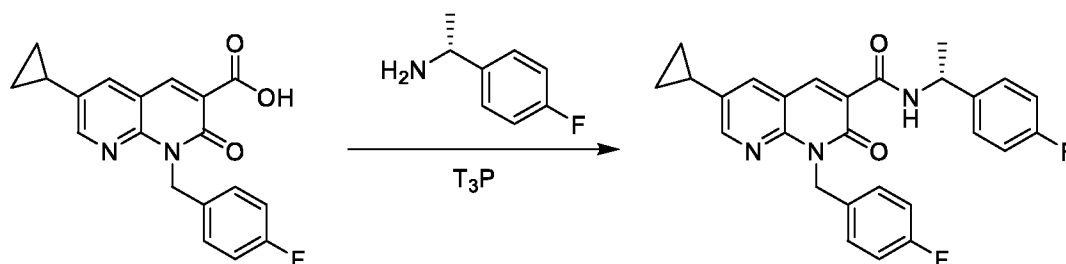
[1122] ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,188 мин.

Метод ЖХ-МС

[1123] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[1124] Стадия 3: Получение (R)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1125] К смеси 6-циклопропил-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35 мг, 103,45 мкмоль, 1 экв.), ДИЭА (80,22 мг, 620,69 мкмоль, 108,11 мкл, 6 экв.) и (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (17,28 мг, 124,14 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли ТЗР (131,66 мг, 206,90 мкмоль, 123,05 мкл, чистота 50%, 2 экв.).

Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

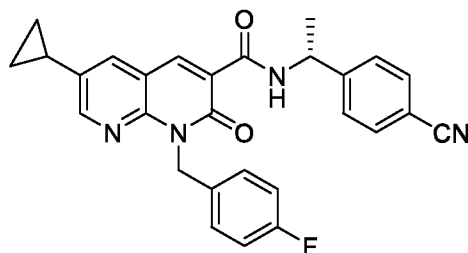
[1126] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 8 мин) с получением (R)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (26,5 мг, 57,67 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1127] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,14 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,10 - 6,90 (m, 4H), 5,82 - 5,71 (m, 2H), 5,30 (quin, J = 7,1 Гц, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,14 - 1,06 (m, 2H), 0,82 - 0,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 460,2 [M+H]⁺, Rt: 3,521 мин.

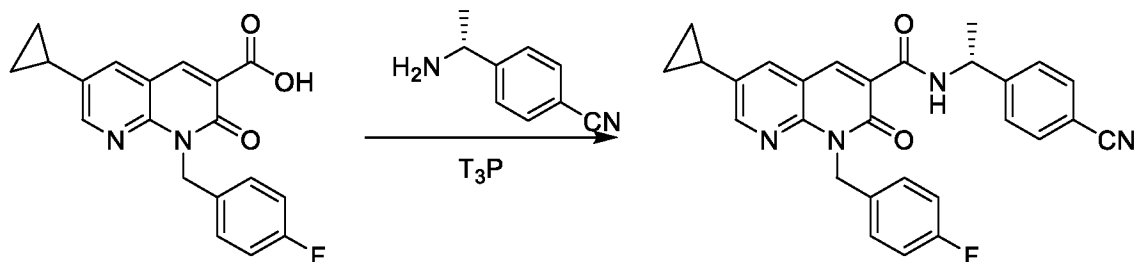
Метод ЖХ-МС

[1128] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40мин, удерживание на 95%В за 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин. Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 95. Синтез (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 95)



[1129] Получение (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1130] К смеси 6-циклопропил-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (35 мг, 103,45 мкмоль, 1 экв.), ДИЭА (80,22 мг, 620,69 мкмоль, 108,11 мкл, 6 экв.) и 4-[(1R)-1-аминоэтил]бензонитрила (22,67 мг, 124,14 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли ТЗР (131,66 мг, 206,90 мкмоль, 123,05 мкл, чистота 50%, 2 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1131] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин) с получением (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (20,2 мг, 43,30 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1132] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,25 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,54 - 7,41 (m, 4H), 6,98 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,85 - 5,72 (m, 2H), 5,31 (quin, J = 7,1 Гц, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 467,2 [M+H]⁺, Rt: 3,420 мин.

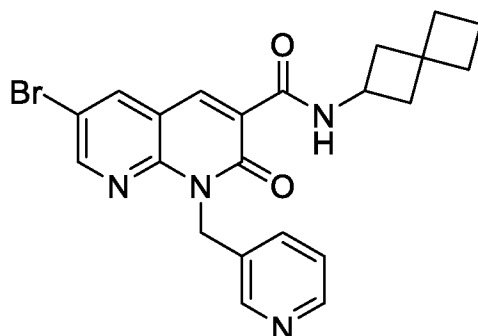
Метод ЖХ-МС

[1133] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

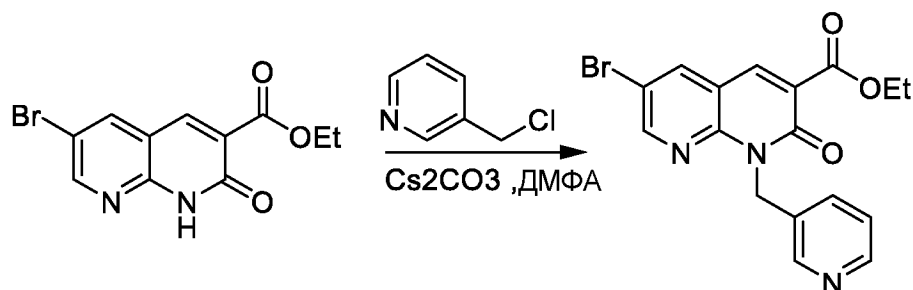
Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1×50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица

(DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 96 – Синтез 6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 96)



[1134] Стадия 1: Получение этил-6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата

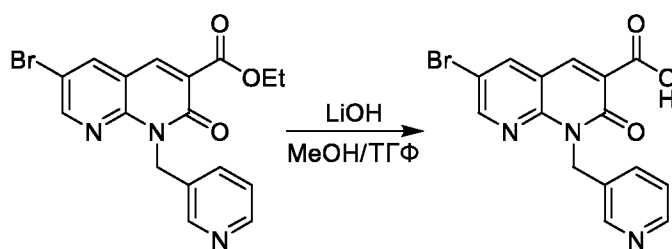


[1135] Этил-6-бром-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (0,5 г, 1,68 ммоль, 1 экв.) и 3-(хлорметил)пиридин (414 мг, 2,52 ммоль, 1,5 экв., HCl) растворяли в ДМФА (20 мл). В реакционный раствор добавляли Cs₂CO₃ (1,64 г, 5,05 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали раствор при 50°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин.

[1136] Две фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая этил-6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (0,4 г, 1,03 ммоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[1137] ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,35 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

[1138] Стадия 2: Получение 6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1139] Этил-6-бром-2-оксо-1-(3-пиридилметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (400 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл), MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл). LiOH·H₂O (173 мг, 4,12 ммоль, 4,0 экв.) добавляли в реакционный раствор, раствор перемешивали при 30°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. pH реакционной смеси доводили до 5-6 добавлением по каплям 6 н. HCl.

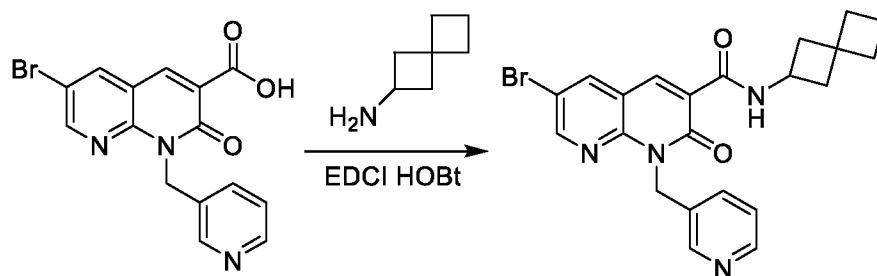
[1140] Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, 832,96 мкмоль) в виде красного масла (используется на следующем этапе без очистки).

[1141] ЖХ-МС (ИЭР⁺): m/z 359,9, 361,9 (M+H)⁺, Rt: 0,934 мин.

Метод ЖХ-МС

[1142] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[1143] Стадия 3: Получение 6-бром-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1144] 6-бром-2-оксо-1-(3-пиридилметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (80 мг, 222 мкмоль, 1,0 экв.), спиро[3.3]гептан-2-амин (32,8 мг, 222 мкмоль, 1,0 экв., HCl), EDCI (85,2 мг, 444 мкмоль, 2,0 экв.), HOBT (60,0 мг, 444 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в ДМФА

(10 мл). Раствор перемешивали при 30°C в течение 15 мин. Затем ТЭА (112,38 мг, 1,11 ммоль, 154,58 мкл, 5,0 экв.) добавляли в реакционный раствор. Перемешивали смесь при 30°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1145] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-CH₃CN]); В%: 40-70%, 8 мин) с получением целевого продукта (17,5 мг, 38,6 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1146] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 7 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1-(4-фторбензил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3- карбоксамида (7,5 мг, 18,59 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

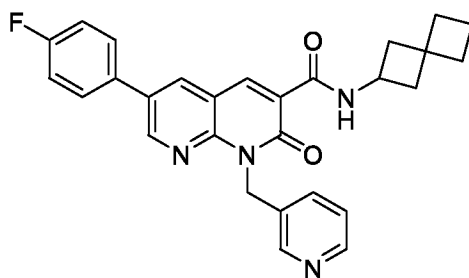
[1147] ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 8,83-8,81 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (dd, J = 1,5, 4,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 1,7, 8,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 7,8 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,34 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 4H), 1,91 - 1,89 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 453,1, 455,1 (M+H)⁺, Rt: 2,235 мин.

Метод ЖХ-МС

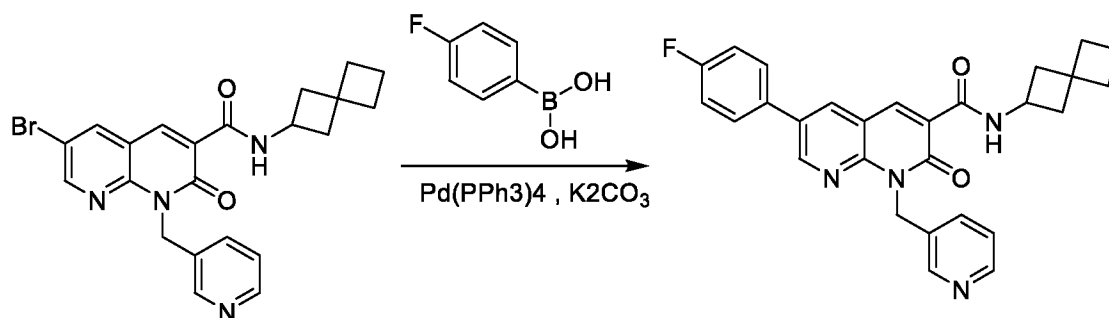
[1148] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,00 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 97 – Синтез 6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 97)



[1149] Получение 6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1150] 4-фторфенил)бороновая кислота (9,26 мг, 66,2 мкмоль, 1,5 экв.), 6-бром-2-оксо-1-(3-пиридилметил)-N-спиро[3.3]гептан-2-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (20 мг, 44,1 мкмоль, 1,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (5,10 мг, 4,41 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (12,2 мг, 88,2 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл). Перемешивали суспензию при 80°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

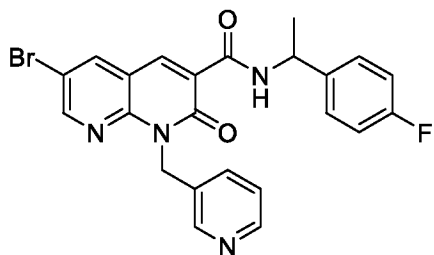
[1151] Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. (Колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-CH₃CN]; В%: 30%-60%, 10 мин) с получением 6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (20 мг, 39,6 мкмоль, HCl) в виде белого твердого вещества (используется на следующем этапе без очистки).

[1152] (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ = 9,06 - 9,00 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 2H), 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 5,6, 8,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 5,1, 8,6 Гц, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,36 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 2,52 (ddd, J = 2,7, 7,5, 9,4 Гц, 2H), 2,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 4H), 1,92 - 1,83 (m, 2H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 469,2 (M+H)⁺, Rt: 2,445 мин.

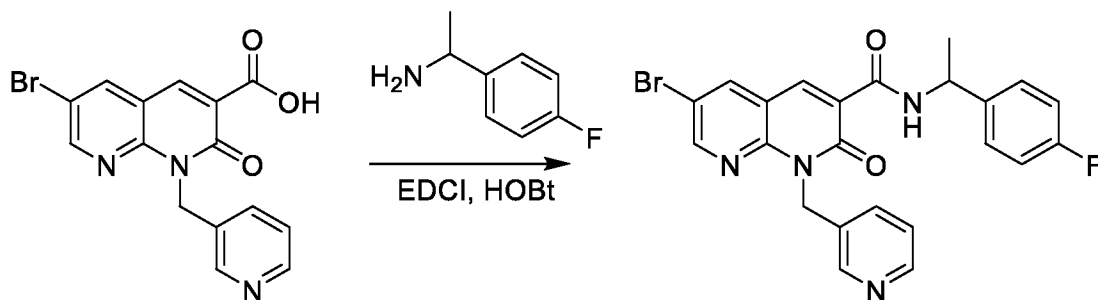
Метод ЖХ-МС

[1153] Градиент составлял 5%B за 0,40мин и 5-95%B за 0,40-3,00мин, удерживание на 95%B за 1,00мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 1,0мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 98 – Синтез 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 98)



[1154] Получение 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1155] 6-бром-2-оксо-1-(3-пиридилметил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (50,00 мг, 138,83 мкмоль, 1,0 экв.) 1-(4-фторфенил)этанамин (19,32 мг, 138,83 мкмоль, 18,23 мкл, 1 экв.), EDCI (53,23 мг, 277,66 мкмоль, 2,0 экв.), HOBT (37,52 мг, 277,66 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в ДМФА (2 мл). Раствор перемешивали при 30°C в течение 15 мин, затем в реакционный раствор добавляли ТЭА (70,24 мг, 694,15 мкмоль, 96,62 мкл, 5,0 экв.). Перемешивали смесь при 30°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1156] Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,5 мг, 15,43 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1157] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,97 - 9,98 (d, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,74 - 8,75 (d, 1H), 8,50 - 8,51 (d, 1H), 8,18 - 8,19 (d, 1H), 7,79 - 7,81 (d, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,02 - 7,06 (t, 2H), 5,77 (d, 2H), 5,27 - 5,31 (m, 1H), 1,57 - 1,62 (d, 3H). ЖХ-МС (ИЭР+): m/z 481,1, 483,1 [M+H]⁺, Rt: 2,176 мин.

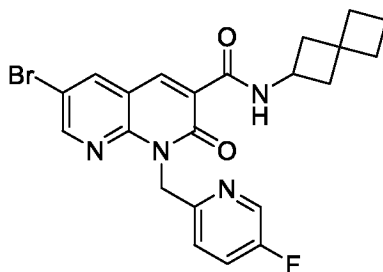
Метод ЖХ-МС

[1158] Градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,40-3,40 мин, удерживание 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

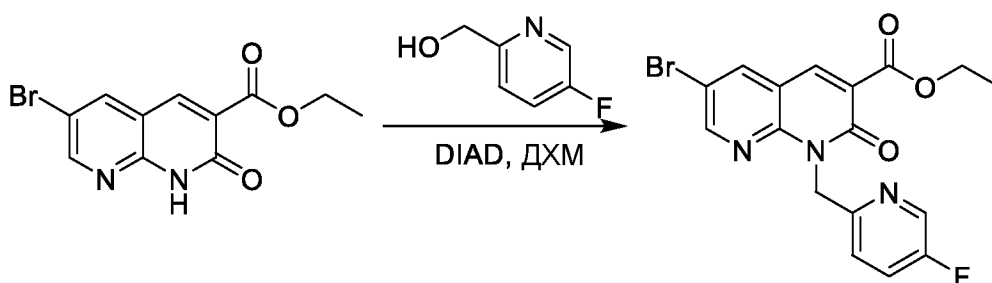
Подвижная фаза А представляла собой H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил. Колонка, используемая для хроматографии была

колонка Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 99. Синтез 6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 99)



[1159] Стадия 1: Получение этил-6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1160] К раствору этилового эфира 6-бром-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (150 мг, 504,87 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли (5-фтор-2-пиридил)метанол (77,01 мг, 605,85 мкмоль, 1,2 экв.) и PPh_3 (198,63 мг, 757,31 мкмоль, 1,5 экв.) и DIAD (153,13 мг, 757,31 мкмоль, 1,47,24 мкл, 1,5 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1161] Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат, 2:1) с получением этил-6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 492,36 мкмоль) в виде желтого твердого вещества.

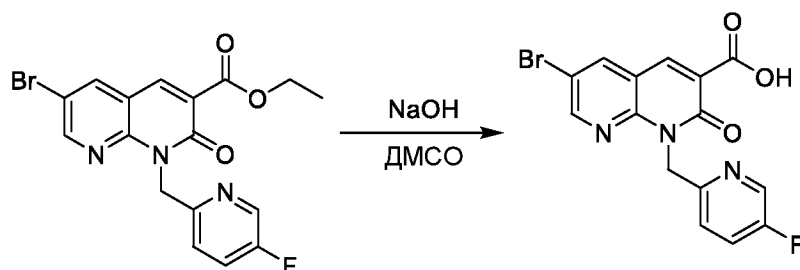
[1162] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 406,0, 408,0 $[M+H]^+$, Rt: 1,209 мин.

Метод ЖХ-МС

[1163] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30

мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01–4,30 мин).

[1164] Стадия 2: Получение 6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1165] К раствору этил-6-бром-1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 492,36 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,8 мл, 32,50 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. рН реакционной смеси довели до 5 добавлением по каплям 2 н. соляной кислоты при 0 °С.

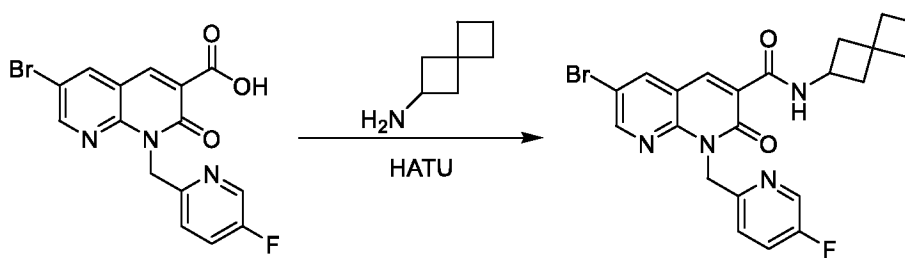
[1166] Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 185,11 мкмоль) в виде твердого вещества розового цвета.

[1167] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,77 (br d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 2H), 8,38 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,76 - 7,52 (m, 2H), 5,78 (s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 377,9, 379,9 [M+H]⁺, Rt: 0,864 мин.

Метод ЖХ-МС

[1168] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01–4,30 мин).

[1169] Стадия 3: Получение 6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1170] К раствору 6-бром-1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 132,22 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли HATU (80,44 мг, 211,55 мкмоль, 1,6 экв.) и ДИЭА (51,27 мг, 396,67 мкмоль, 69,09 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, раствор спиро[3.3]гептан-2-амин (21,47 мг, 145,44 мкмоль, 1,1 экв., HCl) и ДИЭА (25,63 мг, 198,33 мкмоль, 34,55 мкл, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли к смеси при 50°C. Перемешивали смесь при 50°C в течение 1,5 ч. В смесь добавляли HATU (50,27 мг, 132,22 мкмоль, 1 экв.) при 50°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

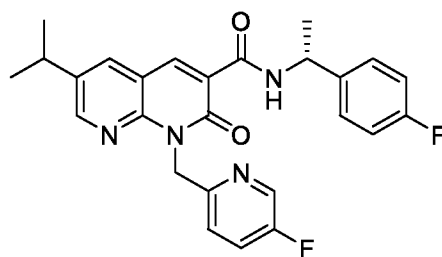
[1171] Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (10 мл) с получением 6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (6 мг, 12,46 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[1172] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,56 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 2,9, 8,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 4,2, 8,6 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,35 - 4,19 (m, 1H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,03 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 4H), 1,79 (q, J = 7,6 Гц, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 471,1, 473,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,910 мин.

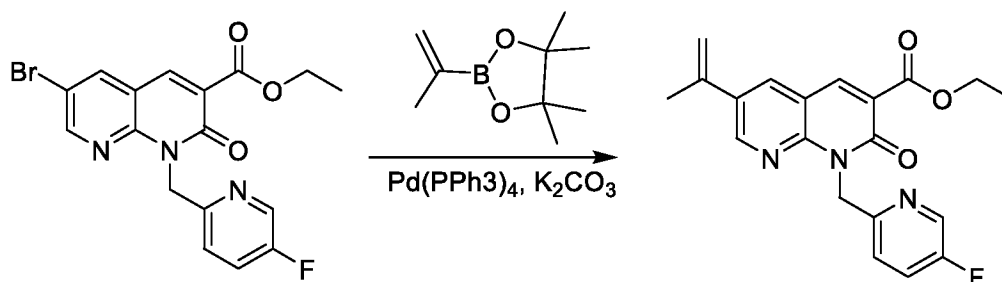
Метод ЖХ-МС

[1173] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался при 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 100 – Синтез (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 100)



[1174] Стадия 1: Получение этил-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1175] Смесь 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (337,91 мг, 2,01 ммоль, 5 экв.), этил-6-бром-1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (163,37 мг, 402,18 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (166,75 мг, 1,21 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (46,47 мг, 40,22 мкмоль, 0,1 экв.) в воде (0,2 мл) и диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

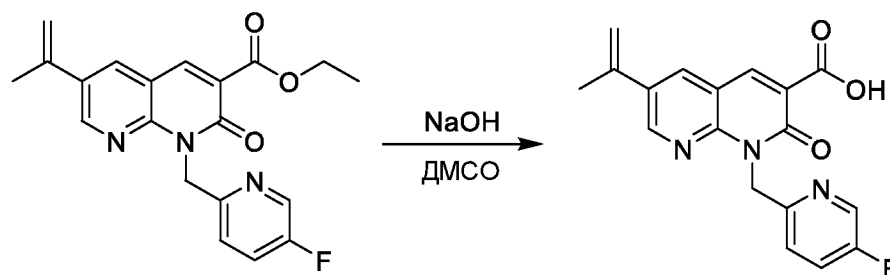
[1176] Смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл), органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением этил-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (140 мг, 381,08 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1177] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 368,2 $[M+H]^+$, R_t : 0,743 мин.

Метод ЖХ-МС

[1178] Градиент составлял 5-95% В за 0,7 мин, 95-95% В за 0,45 мин, 95-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 0% В в течение 0,44 мин (скорость потока 1,5 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF_3CO_2H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF_3CO_2H в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляет собой колонку Chromolith Flash RP-18e 25-2 мм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

[1179] Стадия 2: Получение 1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



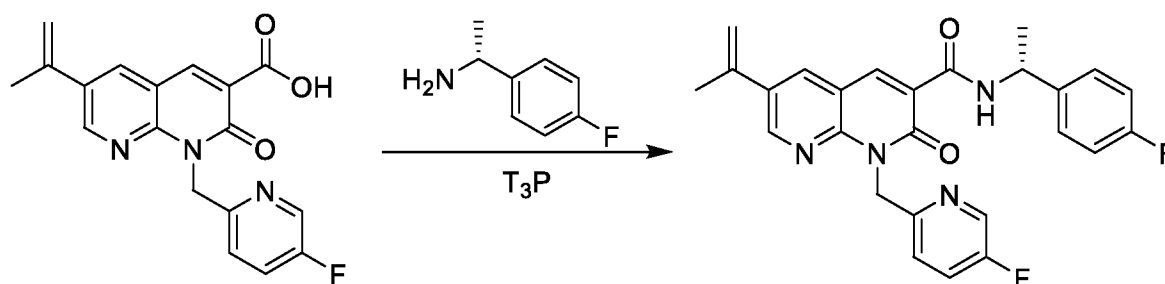
[1180] К раствору этил-1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-6-изопропенил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (120 мг, 326,64 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (2,5 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,6 мл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь выливали в 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл), разделяли, водный слой подкисляли до pH 2 добавлением по каплям 2 н. соляной кислоты при 0°С.

[1181] Смесь фильтровали, полученное твердое вещество сушили на воздухе с получением 1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 14,09 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,24 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 340,3 [M+H]⁺, Rt: 0,983 мин.

Метод ЖХ-МС

[1182] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В представляла собой CH₃CN. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

[1183] Стадия 3: Получение (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1184] К раствору 1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-6-изопропенил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 176,82 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА

(68,56 мг, 530,47 мкмоль, 92,40 мкл, 3 экв.) и (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (37,27 мг, 212,19 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 0°C. В смесь добавляли ТЗР (225,05 мг, 353,65 мкмоль, 210,33 мкл, чистота 50%, 2 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

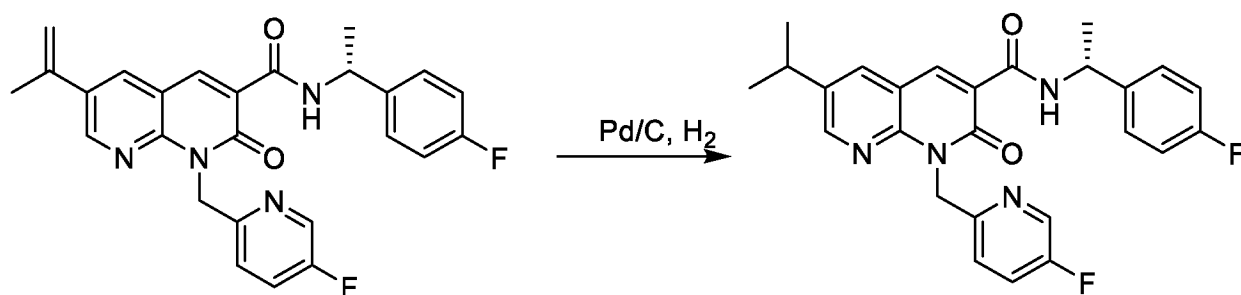
[1185] Смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-2-оксо-6-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (52 мг, 112,93 мкмоль) в виде твердого вещества желтого цвета.

[1186] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 461,3 [M+H]⁺, Rt: 0,841 мин.

Метод ЖХ-МС

[1187] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин). мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[1188] Стадия 4: Получение (R)-3-(4-аминофенилсульфонил)-N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида



[1189] К раствору Pd/C (6,44 мг, 5,46 мкмоль, чистота 10%, 0,2 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли N-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]-1-[(5-фтор-2-пиридил)метил]-6-изопропенил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 108,58 мкмоль, 1 экв.). Перемешивали смесь при 25°C в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)) в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная

фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (41,0 мг, 88,47 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

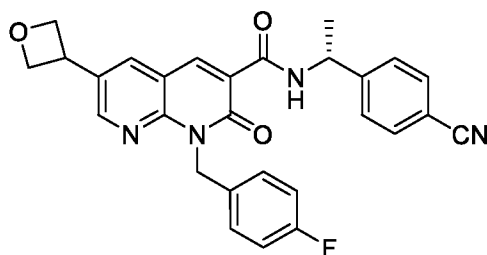
[1190] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,07 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 5,3, 8,8 Гц, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 4,4, 8,3 Гц, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 5,93 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 5,31 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,06 (td, J = 7,1, 13,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 463,2 [M+H]⁺, Rt: 3,324 мин.

Метод ЖХ-МС

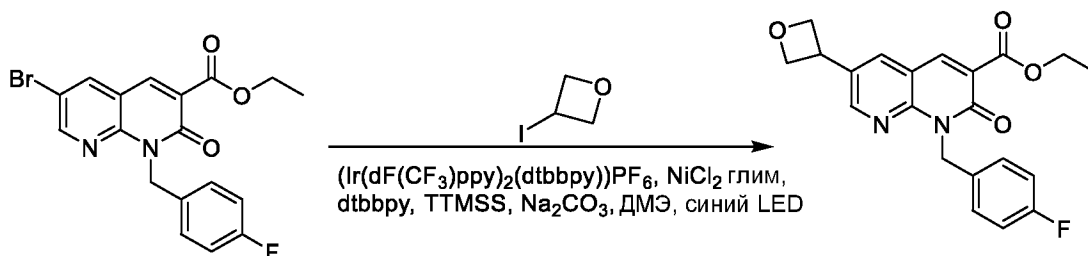
[1191] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживался на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 101. Синтез (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 101)



[1192] Стадия 1: Получение этил-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1193] В пробирку на 8 мл добавляли этил-6-бром-1-[(4-фторфенил)метил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (50 мг, 123,39 мкмоль, 1 экв.) и 3-йодоксетан (34,05 мг, 185,09 мкмоль, 1,5 экв.), пробирку перемещали в перчаточный бокс, фотокатализатор 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (165,59 мкг, 6,17e-1 мкмоль, 0,005 экв.),

дихлорникель; 1,2-диметоксиэтан (135,56 мкг, 6,17e-1 мкмоль, 0,005 экв.), TTMSS (30,68 мг, 123,39 мкмоль, 38,07 мкл, 1 экв.) и Na₂CO₃ (26,16 мг, 246,78 мкмоль, 2 экв.). Пробирку запечатывали в перчаточном боксе перед тем, как добавляли ДМЭ (0,5 мл) бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридил]фенил]иридий(1+); 4-трет-бутил- 2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин; гексафторфосфат (1,38 мг, 1,23 мкмоль, 0,01 экв.) добавляли в виде исходного раствора в ДМЭ (0,5 мл). Реакционную смесь вынимали из перчаточного бокса и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт при 25°C в течение 6 часов. Четыре дополнительных флакона были составлены, как описано выше, и все пять реакционных смесей были объединены. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь выливали в воду (20 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 x 20 мл).

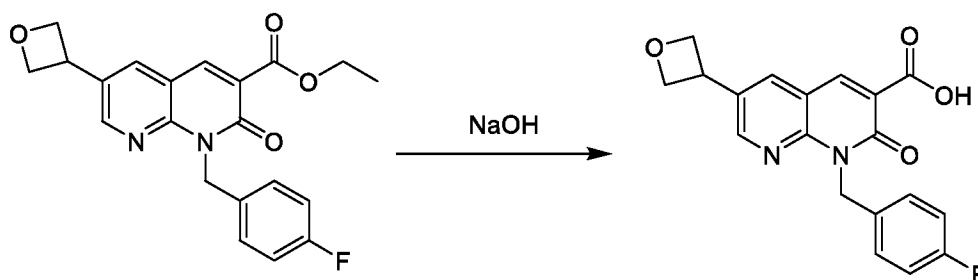
[1194] Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат, от 10:1 до 1:1) с получением этил-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (110 мг, 287,67 мкмоль) в виде желтого масла.

[1195] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 383,0 [M+H]⁺, Rt: 2,012 мин.

Метод ЖХ-МС

[1196] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), с удерживанием на уровне 95% В в течение 0,50 мин. 95-5% В (3,50-3,00 мин). 3,51 мин), 5% В за 3,51 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[1197] Стадия 2: Получение 1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты



[1198] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (108 мг, 282,44 мкмоль, 1 экв) в MeOH (1 мл) добавляли NaOH (2 М,

564,88 мкл, 4 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь была рН реакционной доводили до 6 путем добавления по каплям 2 н. соляной кислоты.

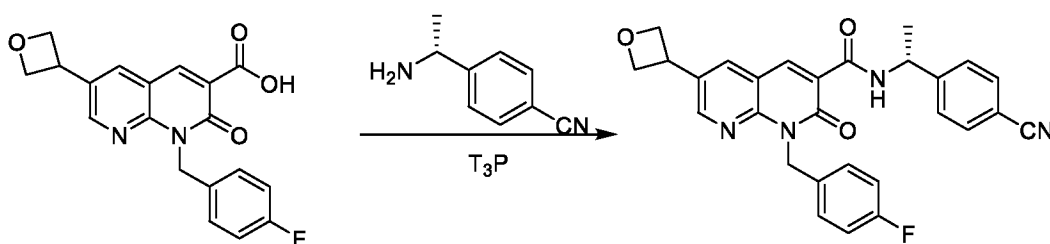
[1199] Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 169,33 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества.

[1200] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (br dd, J = 6,0, 7,9 Гц, 2H), 7,07 (br t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,63 (s, 2H), 4,97 (dd, J = 6,0, 8,4 Гц, 2H), 4,69 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,40 (quin, J = 7,7 Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 355,2 [M+H]⁺, Rt: 1,031 мин.

Метод ЖХ-МС

[1201] Для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1×30 мм (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,20 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,40 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

[1202] Стадия 3: (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1203] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (18 мг, 50,80 мкмоль, 1 экв.) и 4-[(1R)-1-аминоэтил]бензонитрила (11,13 мг, 60,96 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (39,39 мг, 304,80 мкмоль, 53,09 мкл, 6 экв.) и ТЗР (129,31 мг, 203,20 мкмоль, 120,85 мкл, чистота 50%, 4 экв.) при 0°С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

[1204] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-

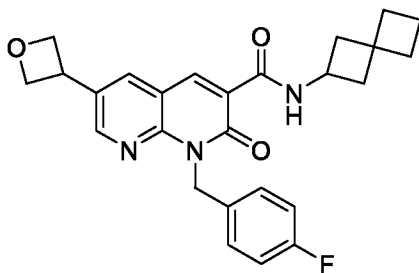
2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (7,2 мг, 14,92 мкмоль) получали в виде белого твердого вещества.

[1205] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 9,98 (br d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 5,7, 8,3 Гц, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,78 - 5,65 (m, 2H), 5,22 (quin, J = 7,0 Гц, 1H), 4,97 (dd, J = 6,1, 8,3 Гц, 2H), 4,70 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,42 (quin, J = 7,5 Гц, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 483,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,131 мин.

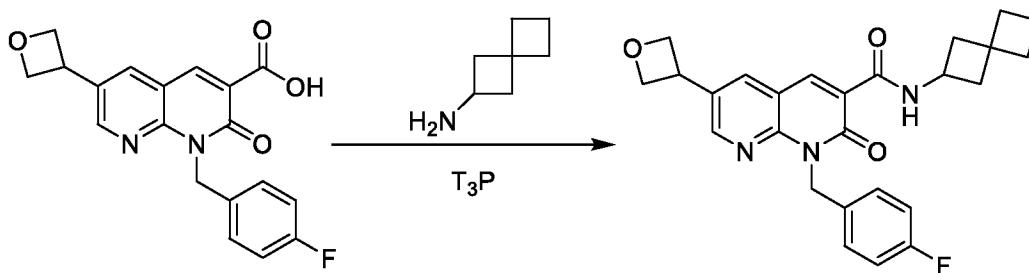
Метод ЖХ-МС

[1206] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижной фаза А была 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижной фазой В был CH_3CN . Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 102 – Синтез 1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 102)



[1207] Получение 1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1208] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (18 мг, 50,80 мкмоль, 1 экв.) и спиро[3.3]гептан-2-амин (9,00 мг, 60,96 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (39,39 мг, 304,80 мкмоль, 53,09 мкл, 6 экв.) и ТЗР (129,31 мг, 203,20 мкмоль, 120,85 мкл, чистота 50%, 4 экв.) при 0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

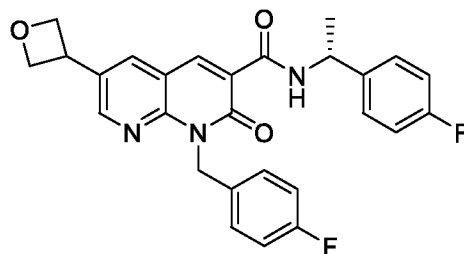
[1209] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением 1-(4-фторбензил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан)-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (7,5 мг, 16,01 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1210] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,67 (br d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 5,8, 8,3 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,97 (dd, J = 6,1, 8,2 Гц, 2H), 4,71 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,42 (quin, J = 7,6 Гц, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 2,42 - 2,38 (m, 2H), 2,05 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 4H), 1,84 - 1,75 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 3,364 мин.

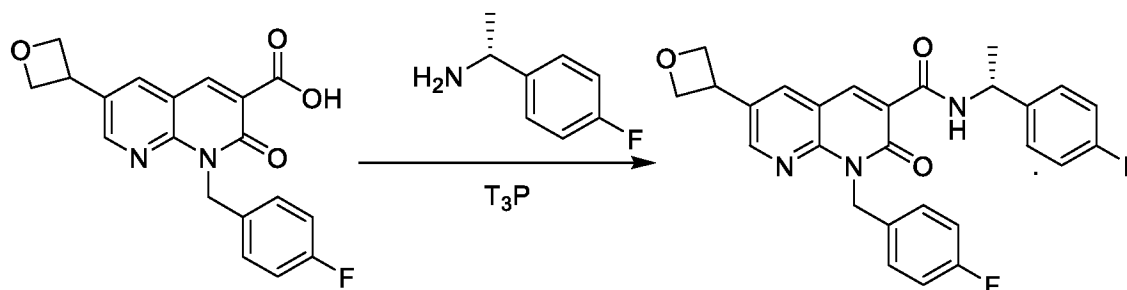
Метод ЖХ-МС

[1211] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В представляла собой CH_3CN . Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 103. Синтез (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 103)



[1212] Получение (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1213] К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (18 мг, 50,80 мкмоль, 1 экв.) и (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (8,48 мг, 60,96 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли ДИЭА (39,39 мг, 304,80 мкмоль, 53,09 мкл, 6 экв.) и ТЗР (129,31 мг, 203,20 мкмоль, 120,85 мкл, чистота 50%, 4 экв.) при

0°C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

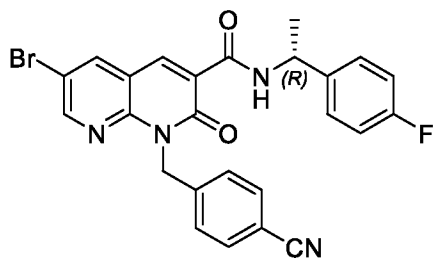
[1214] Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением (R)-1-(4-фторбензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-6-(оксетан-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (10 мг, 21,03 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1215] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,92 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 5,8, 8,3 Гц, 2H), 7,33 (dd, J = 5,7, 8,2 Гц, 2H), 7,17 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,69 (br d, J = 4,3 Гц, 2H), 5,17 (quin, J = 6,9 Гц, 1H), 4,97 (dd, J = 6,2, 8,2 Гц, 2H), 4,71 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,42 (quin, J = 7,5 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 476,3 [M+H]⁺, Rt: 3,243 мин.

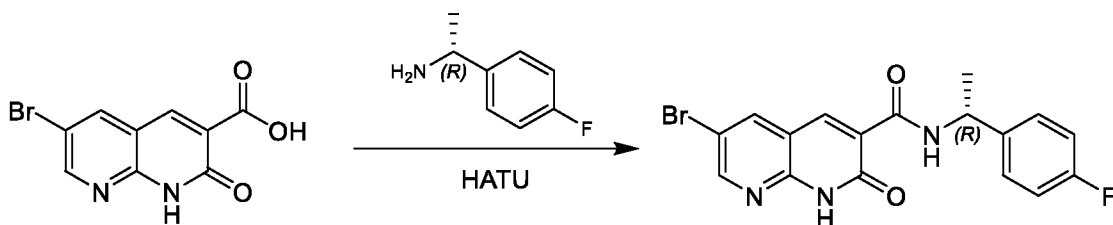
Метод ЖХ-МС

[1216] Градиент составлял 5-95% В за 1,0 мин, 95-100% В за 0,8 мин, 100-5% В за 0,01 мин, а затем поддерживался на уровне 5% В в течение 0,24 мин (скорость потока 1,0 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В представляла собой CH₃CN. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, 5 мкм. Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 104. Синтез (R)-6-бром-1-(4-цианобензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 104)



[1217] Стадия 1: Получение (R)-6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1218] К раствору 6-бром-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (847,93 мг, 2,23 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЭА (720,55 мг, 5,58 ммоль, 1 мл, 3 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, добавляли раствор (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (310,36 мг, 2,23 ммоль, 1,2 экв.) в

ДМФА (1 мл) добавляли к смеси при 25°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что исходное вещество было израсходовано, был обнаружен желаемый продукт. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь фильтровали, а полученное твердое вещество сушили и растирали с ацетатом (10 мл).

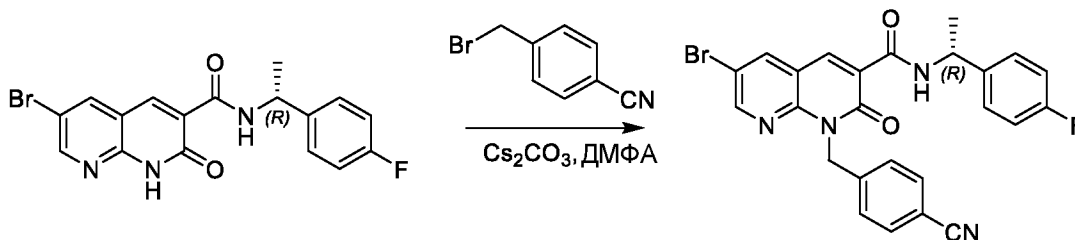
[1219] Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge BEH C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 8 мин) (R)-6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (250 мг, 640,69 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества.

[1220] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,13 - 12,92 (m, 1H), 10,00 (br d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,84 - 8,76 (m, 2H), 8,71 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 5,7, 8,3 Гц, 2H), 7,17 (br t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,16 (br t, J = 7,0 Гц, 1H), 1,49 (d, J = 6,9 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 390,0

Метод ЖХ-МС

[1221] Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50-3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

[1222] Стадия 2: Получение (R)-6-бром-1-(4-цианобензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1223] К раствору 6-бром-N-[(1R)-1-(4-фторфенил)этил]-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (130 мг, 333,16 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли K₂CO₃ (138,14 мг, 999,47 мкмоль, 3 экв.) при 50°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, 4-(бромметил)бензонитрил (130,63 мг, 666,31 мкмоль, 2 экв.), смесь перемешивали при 50°C

в течение 2 часов. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой.

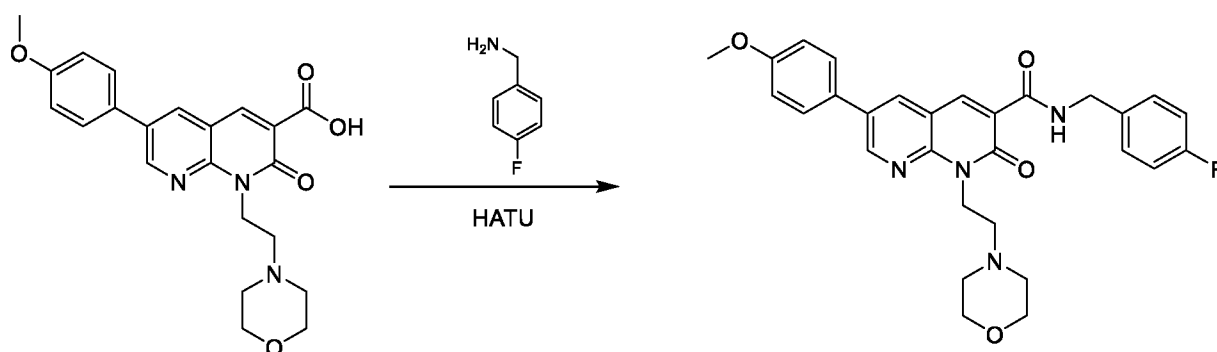
[1224] Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали в смеси метанол/дихлорметан (1:1, 5 мл) с получением (R)-6-бром-1-(4-цианобензил)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (24,4 мг, 47,71 мкмоль) в виде белого твердого вещества.

[1225] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,87 - 8,79 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 - 7,38 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 5,73 (br d, J = 3,2 Гц, 2H), 5,17 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 1,48 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 505,0, 507,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,915 мин.

Метод ЖХ-МС

[1226] Градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 105. Синтез N-(4-фторбензил)-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 105)



Соединение 105

[1227] К раствору 6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 170,97 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (130,01 мг, 341,94 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (66,29 мг, 512,90 мкмоль, 89,34 мкл, 3 экв.) при 20°C. (4-фторфенил)метанамин (25,67 мг, 205,16 мкмоль, 23,34 мкл, 1,2 экв.) добавляли в смесь при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала полное израсходование исходного вещества и образование нового пика с желаемой массой. Смесь

фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-85%, 8 мин) с получением целевого продукта (30 мг, 56,51 моль) в виде светло-желтого твердого вещества.

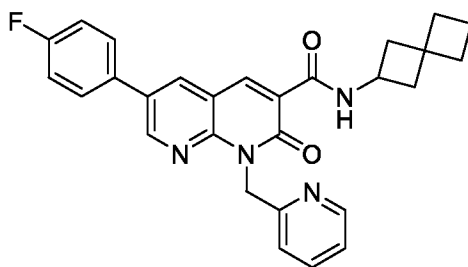
[1228] ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 10,18 (br t, J=5,6 Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,91 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=5,5, 8,3 Гц, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 4H), 4,79 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4,67 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,72 - 3,66 (m, 4H), 2,75 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 2,63 (br s, 4H).

[1229] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 517,1 [M+H]⁺, Rt: 2,177 мин.

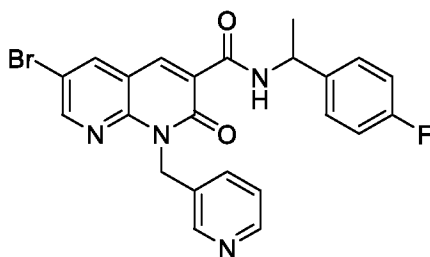
[1230] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В за 0,40 мин и 5-95% В за 0,4-3,0 мин, удерживание на 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В за 0,01 мин, скорость потока 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

[1231] Дополнительные Соединения, приготовленные путем следования или адаптации процедур, описанных в настоящем документе, включают:

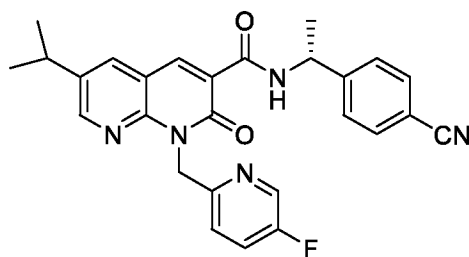
[1232] 6-(4-фторфенил)-2-оксо-1-(пиридин-2-илметил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (Соединение 106):



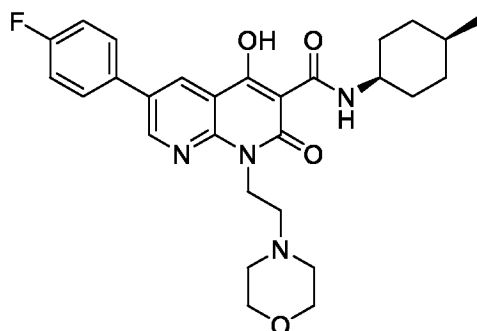
[1233] 6-бром-N-(1-(4-фторфенил)этил)-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (Соединение 107) :



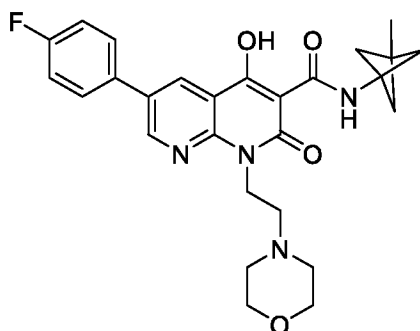
[1234] (R)-N-(1-(4-цианофенил)этил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-6-изопропил-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (Соединение 108):



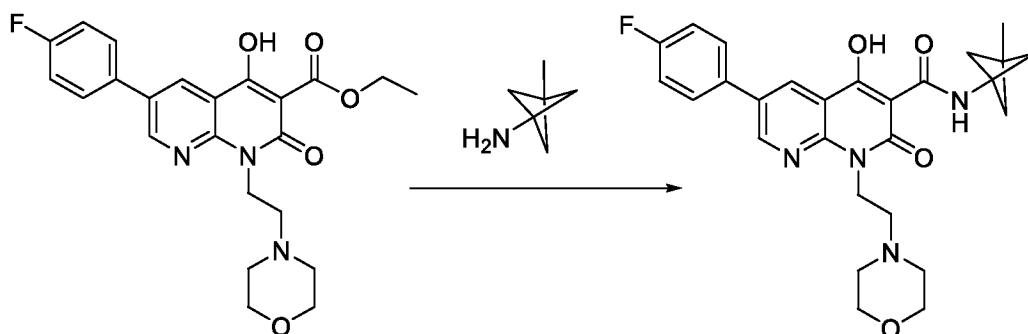
[1235] 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 109):



Пример 110 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 110)



[1236] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1237] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли

ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и 3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-амин (16,78 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая желаемое соединение (39,5 мг, 80,20 мкмоль, выход 76,65%, чистота 100%).

[1238] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,29 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H), 2,51 - 2,80 (m, 6 H), 3,71 (br s, 4 H), 4,48 - 4,79 (m, 2 H), 7,21 (br t, $J=8,63$ Гц, 2 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 8,88 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 10,46 (br d, $J=4,50$ Гц, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 493,1 ($M+H$) $^+$, Rt: 2,530 мин.

Метод ЖХ-МС

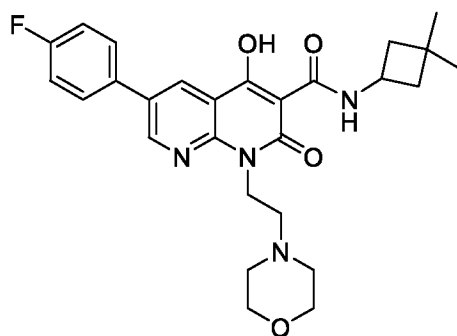
[1239] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил.

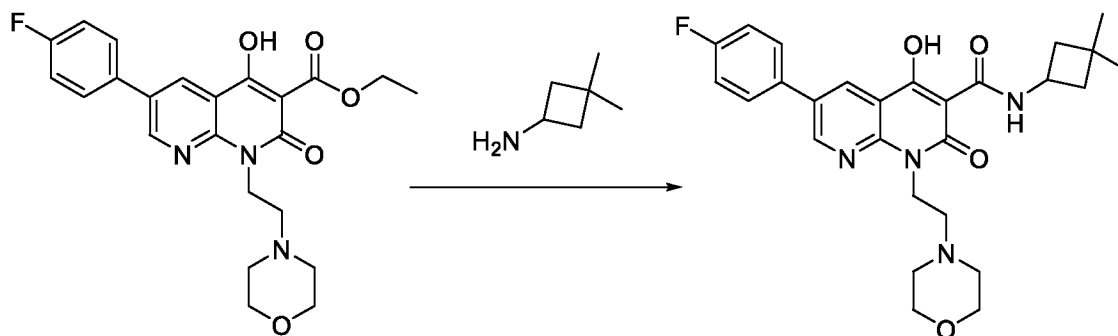
Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм).

Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 111 – Синтез N-(3,3-диметилциклобутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 111)



[1240] Получение N-(3,3-диметилциклобутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1241] К раствору 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 102,05 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (52,76 мг, 408,21 мкмоль, 71,10 мкл, 4 экв.) и 3,3-диметилциклобутанамин (16,61 мг, 122,46 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (31,3 мг, 63,29 мкмоль, выход 62,02%, чистота 100%).

[1242] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,18 (s, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,27 - 2,35 (m, 2 H), 2,45 - 2,69 (m, 4 H), 2,72 (br t, $J=7,00$ Гц, 2 H), 3,71 (br s, 4 H), 4,43 - 4,58 (m, 1 H), 4,63 - 4,88 (m, 2 H), 7,21 (t, $J=8,57$ Гц, 2 H), 7,62 (dd, $J=8,69, 5,19$ Гц, 2 H), 8,60 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 8,89 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 10,33 (br d, $J=6,00$ Гц, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 495,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Rt: 2,528 мин.

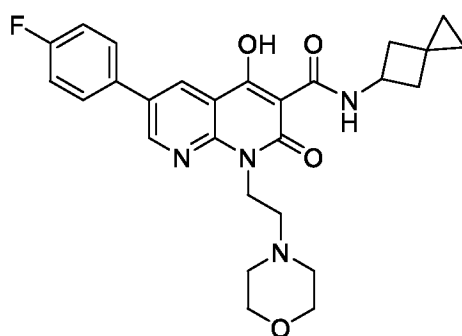
Метод ЖХ-МС

[1243] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

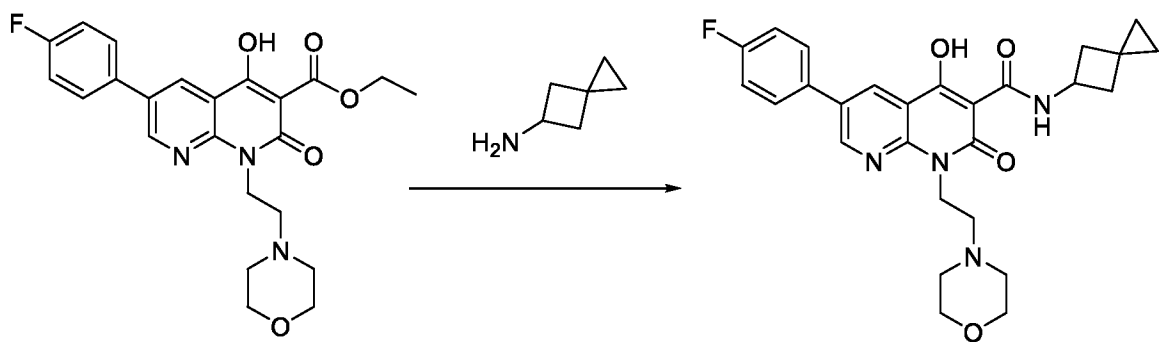
Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 112 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 112)



[1244] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-N-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1245] К раствору 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и спиро[2,3]гексан-5-амин (16,78 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (36,5 мг, 74,11 мкмоль, выход 70,83%, чистота 100%).

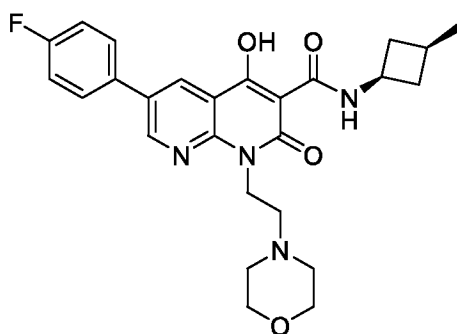
[1246] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 0,43 - 0,59 (m, 4 H), 2,36 - 2,48 (m, 4 H), 2,54 - 2,78 (m, 6 H), 3,72 (br s, 4 H), 4,57 - 4,93 (m, 3 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 8,89 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 10,34 - 10,56 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 493,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt:2,480 мин.

Метод ЖХ-МС

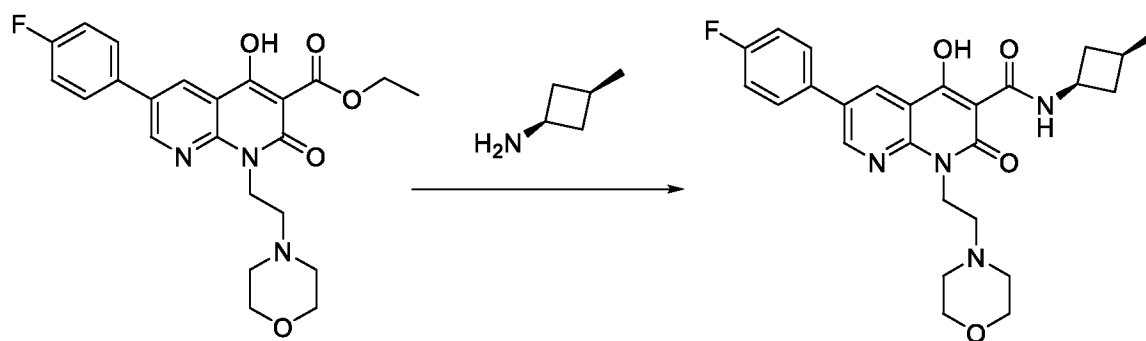
[1247] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 113 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 113)



[1248] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,3s)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1249] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и 3-метилциклобутанамин (15,27 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (31,1 мг, 64,27 мкмоль, выход 61,43%, чистота 99,3%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[1250] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,13 (d, J =6,63 Гц, 3 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 2,06 - 2,23 (m, 1 H), 2,41 - 2,81 (m, 8 H), 3,71 (br s, 4 H), 4,20 - 4,46 (m, 1 H), 4,69 (br t, J =6,44 Гц, 2 H), 7,21 (t, J =8,63 Гц, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 8,60 (d, J =2,38 Гц, 1 H), 8,88 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 10,13 - 10,43 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 481,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt:2,448 мин.

Метод ЖХ-МС

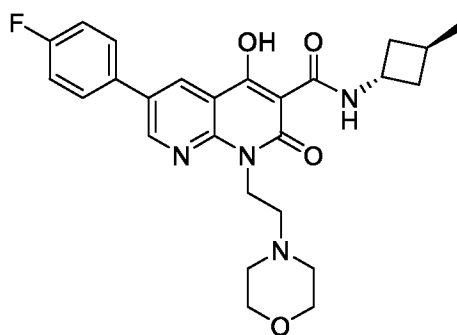
[1251] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил.

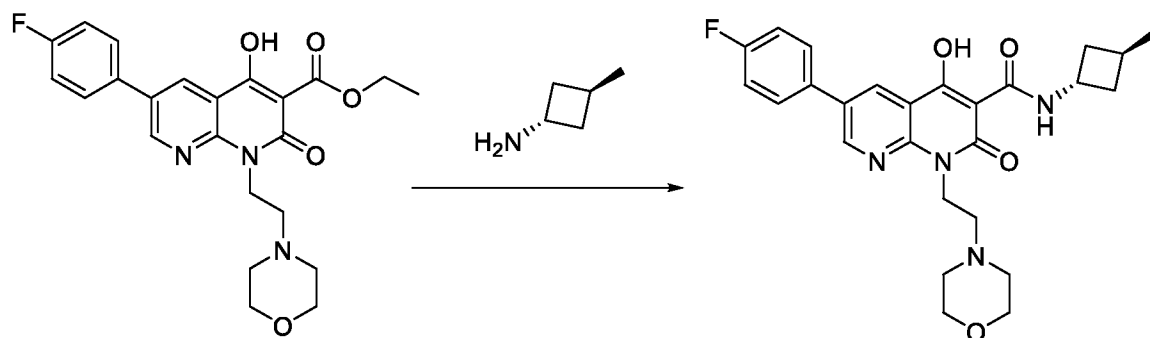
Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5мкм).

Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 114 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1r,3r)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 114)



[1252] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1*r*,3*r*)-3-метилциклобутил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1253] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и 3-метилциклобутанамина (15,27 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (27,9 мг, 58,06 мкмоль, выход 55,50%, чистота 100%).

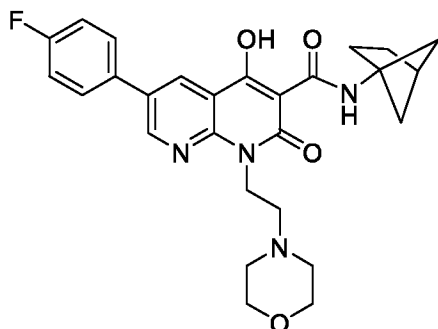
[1254] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,22 (d, J =7,00 Гц, 3 H), 2,08 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,34 (m, 2 H), 2,40 - 2,54 (m, 1 H), 2,58 - 2,81 (m, 6 H), 3,71 (br s, 4 H), 4,67 (dq, J =14,66, 7,29 Гц, 3 H), 7,17 - 7,23 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 8,60 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 8,89 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 10,40 (br d, J =6,88 Гц, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 481,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt:2,448 мин.

Метод ЖХ-МС

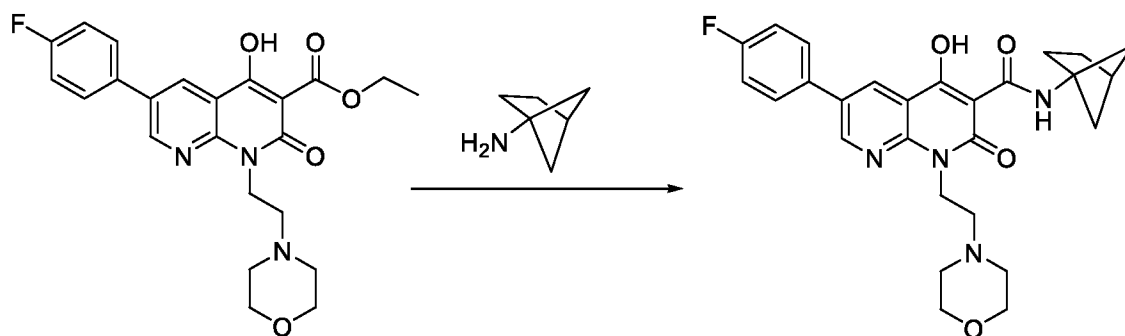
[1255] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 115 – Синтез N-(бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 115)



[1256] Получение N-(бицикло[2.1.1]гексан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1257] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и бицикло[2.1.1]гексан-1-амин (16,78 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (30,5 мг, 61,92 мкмоль, выход 59,19%, чистота 100%).

[1258] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,58 - 1,62 (m, 2 H), 1,72 - 1,81 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 4 H), 2,46 (br s, 1 H), 2,53 - 2,95 (m, 6 H), 3,72 (br s, 4 H), 4,70 (br d, J=1,88 Гц, 2 H), 7,21 (t, J=8,57 Гц, 2 H), 7,63 (dd, J=8,63, 5,13 Гц, 2 H), 8,61 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 8,88 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 10,41 - 10,66 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 493,2 (M+H)⁺, Rt:2,526 мин.

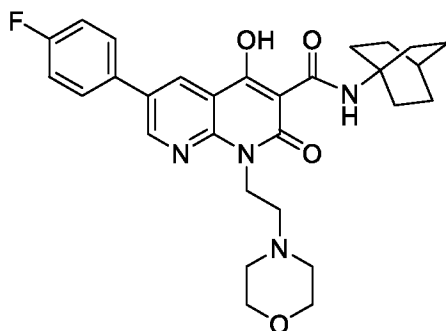
Метод ЖХ-МС

[1259] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

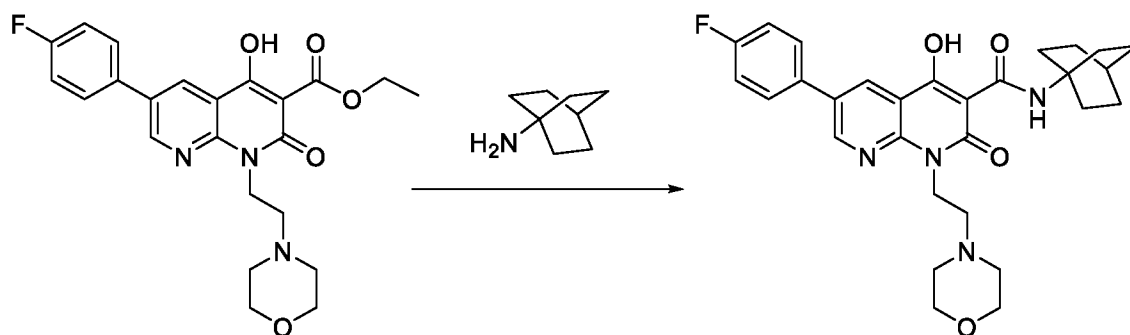
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 116 – Синтез N-(бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 116)



[1260] Получение N-(бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1261] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (54,09 мг, 418,49 мкмоль, 72,89 мкл, 4 экв.) и бицикло[2.2.2]октан-1-амин (20,30 мг, 125,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (21,4 мг, 39,34 мкмоль, выход 37,60%, чистота 95,7%).

[1262] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,62 - 1,66 (m, 1 H), 1,69 - 1,78 (m, 6 H), 1,96 - 2,08 (m, 6 H), 2,57 - 2,81 (m, 6 H), 3,70 (br s, 4 H), 4,55 - 4,76 (m, 2 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 8,59 (d, J=2,50 Гц, 1 H), 8,87 (d, J=2,50 Гц, 1 H), 10,15 (br s, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 521,2 (M+H)⁺, Rt:2,646 мин.

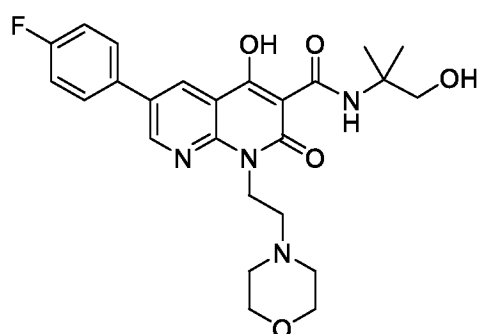
Метод ЖХ-МС

[1263] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

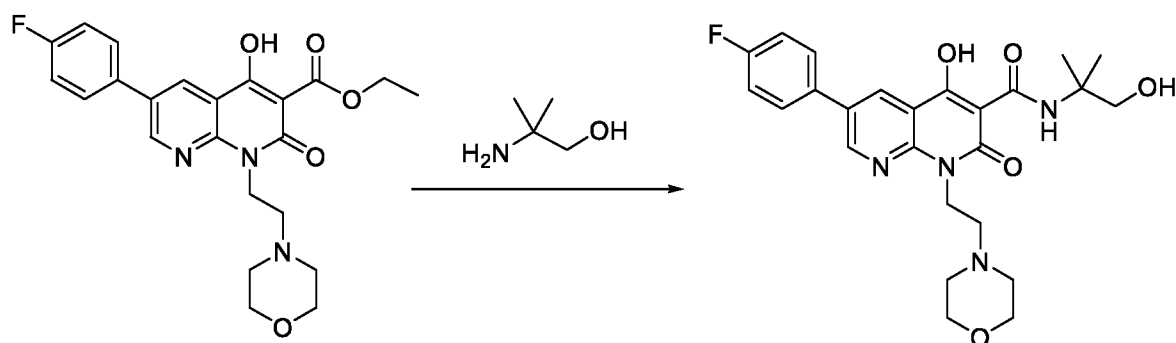
Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 117. Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 117)



[1264] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1265] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (40,56 мг, 313,86 мкмоль, 54,67 мкл, 3 экв.) и 2-амино-2-метилпропан-1-ол (11,19 мг, 125,54 мкмоль, 11,98 мкл, 1,2 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (26,3 мг, 51,13 мкмоль, выход 48,87%, чистота 94,2%).

[1266] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,47- 1,48 (s, 6 H), 2,53 - 2,82 (m, 6 H), 3,62 - 3,87 (m, 7 H), 4,68 (br d, J=6,50 Гц, 2 H), 7,19 - 7,25 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 8,59 (d, J=2,38 Гц,

1 H), 8,89 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 10,59 (br s, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 485,1 ($M+H$)⁺, Rt:2,241 мин.

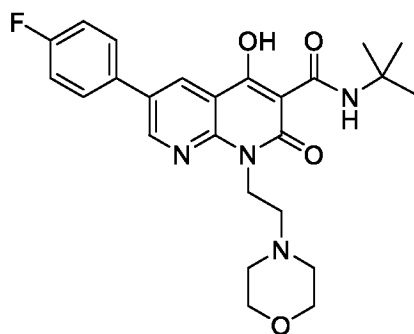
Метод ЖХ-МС

[1267] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

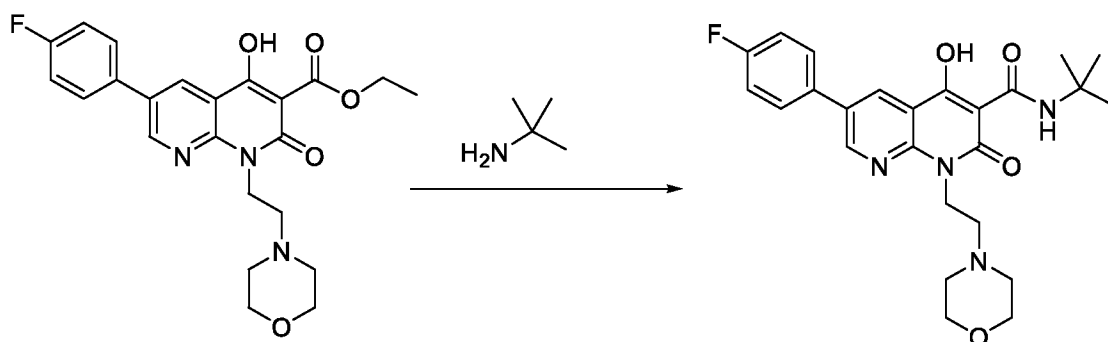
Подвижной фазой А была H_2O+10 mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 118. Синтез N-(трет-бутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 118)



[1268] Получение N-(трет-бутил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1269] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (40,56 мг, 313,86 мкмоль, 54,67 мкл, 3 экв.) и 2-метилпропан-2-амин (9,18 мг, 125,54 мкмоль, 13,19 мкл, 1,2 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (28,2 мг, 58,99 мкмоль, выход 56,38%, чистота 98%).

[1270] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,52 (s, 9 H), 2,56 - 2,78 (m, 6 H), 3,71 (br s, 4 H), 4,68 (br t, $J=6,13$ Гц, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 8,87 (d, $J=2,50$ Гц, 1 H), 10,23 - 10,40 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 469,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, R_t : 2,448 мин.

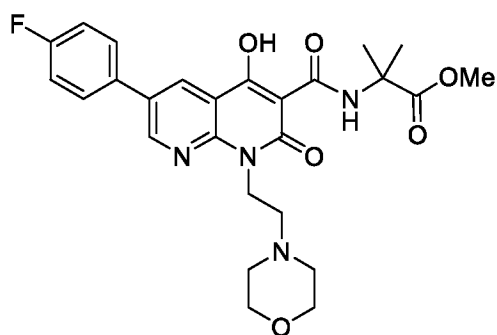
Метод ЖХ-МС

[1271] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

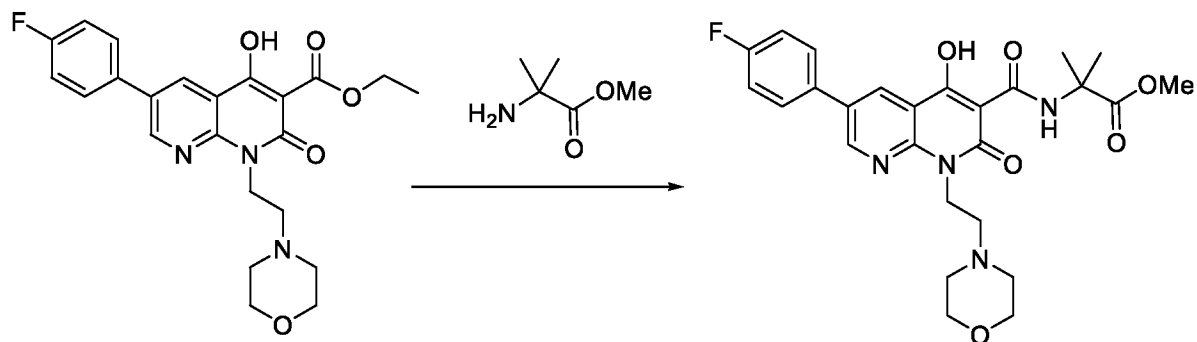
Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 119. Синтез метил-2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида)-2-метилпропаноата (Соединение 119)



[1272] Получение метил-2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида)-2-метилпропаноата

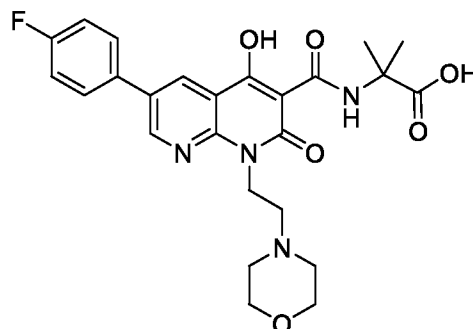


[1273] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (40,56 мг, 313,86 мкмоль, 54,67 мкл, 3 экв.) и метил-2-амино-2-метилпропаноат (19,28 мг, 125,54 мкмоль, 11,98 мкл, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который

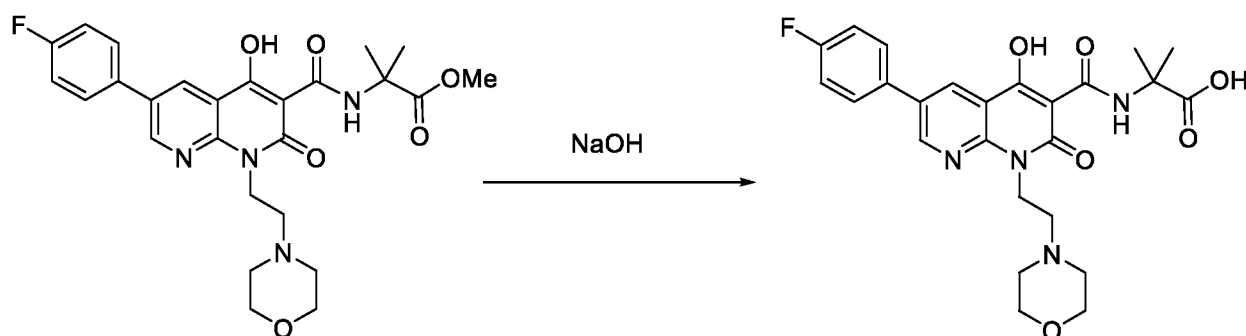
растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (35 мг, 68,29 мкмоль, выход 65,27%).

[1274] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,68 (s, 6 H) 2,49 - 2,76 (m, 6 H) 3,71 (br s, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,53 - 4,86 (m, 2 H) 7,19 - 7,23 (m, 2 H) 7,62 (dd, J =8,63, 5,25 Гц, 2 H) 8,59 (d, J =2,50 Гц, 1 H) 8,89 (d, J =2,38 Гц, 1 H) 10,64 (br s, 1 H).

Пример 120. Синтез 2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропановой кислоты (Соединение 120)



[1275] Получение 2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропановой кислоты



[1276] К раствору метил-2-(6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамидо)-2-метилпропаноата (30 мг, 58,53 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (0,3 мл) добавляли NaOH (2 М, 0,1 мл, 3,42 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 10%-50%, 8 мин) с получением желаемого соединения (8,1 мг, 15,55 мкмоль, выход 26,57%, чистота 95,7%, HCl).

[1277] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,58 (s, 6 H), 3,08 - 3,23 (m, 2 H), 3,41 - 3,54 (m, 2 H), 3,59 - 3,75 (m, 4 H), 3,90 - 4,09 (m, 2 H), 4,78 (br s, 2 H), 7,37 (t, J =8,82 Гц, 2 H), 7,84 - 7,93 (m, 2 H), 8,64 (d, J =2,13 Гц, 1 H), 9,13 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 9,59 - 10,00 (m, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 12,70 - 13,20 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 499,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt: 2,196 мин.

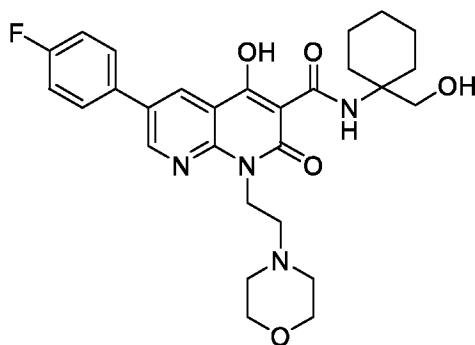
Метод ЖХ-МС

[1278] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

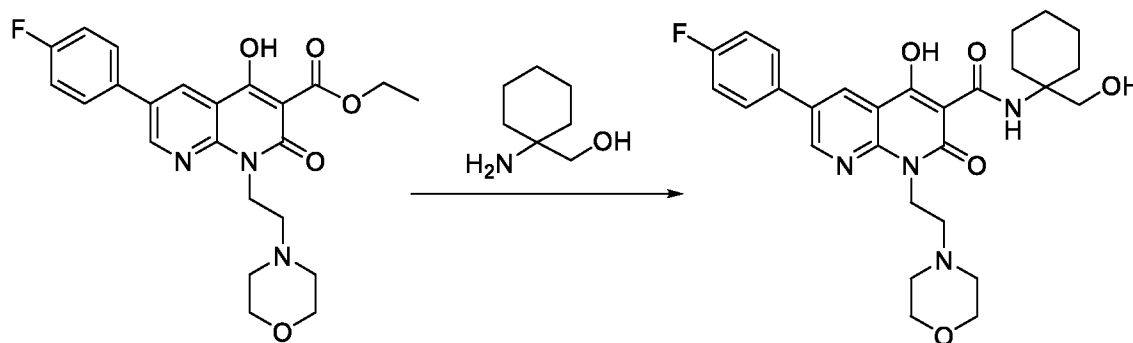
Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 121. Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 121)



[1279] Получение 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-(1-(гидроксиметил)циклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1280] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 104,62 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (40,56 мг, 313,86 мкмоль, 54,67 мкл, 3 экв.) и (1-аминоциклогексил)метанол (20,80 мг, 125,54 мкмоль, 11,98 мкл, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили с получением продукта, продукт разбавляли MeOH (0,5 мл), затем добавляли HCl (31,79 мг, 313,86 мкмоль, 31,16 мкл, чистота 36%, 3 экв.), смесь сушили феном и лиофилизировали с

получением целевого соединения (17,6 мг, 32,83 мкмоль, выход 31,38%, чистота 97,3%, HCl).

[1281] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,22 - 1,54 (m, 3 H), 1,55 - 1,75 (m, 5 H), 2,17 (br d, $J=12,47$ Гц, 2 H), 2,96 - 3,08 (m, 2 H), 3,43 (br s, 2 H), 3,72 - 3,92 (m, 4 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 4,25 - 4,47 (m, 2 H), 5,05 (br t, $J=6,17$ Гц, 2 H), 7,22 (t, $J=8,50$ Гц, 2 H), 7,62 (dd, $J=8,56$, 5,26 Гц, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,87 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 10,28 (br s, 1 H), 12,94 - 13,38 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 525,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Rt: 2,356 мин.

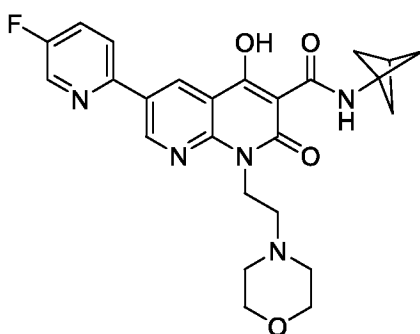
Метод ЖХ-МС

[1282] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

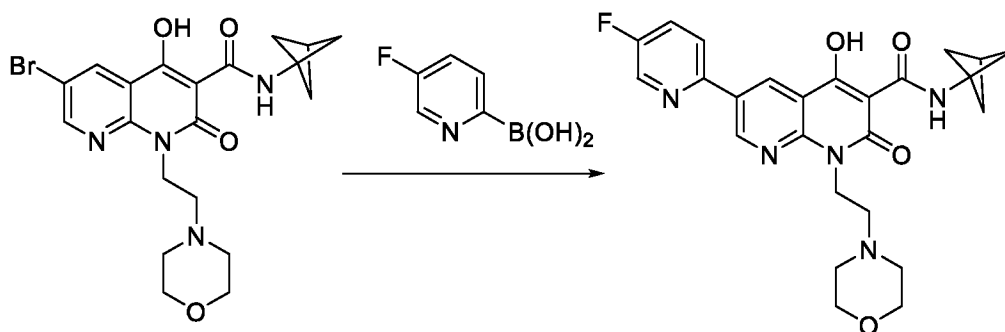
Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 122 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 122)



[1283] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(5-фторпиридин-2-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1284] К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 107,92 мкмоль, 1 экв.) и (5-

фтор-2-пиридил)бороновой кислоты (18,25 мг, 129,50 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли K₂CO₃ (44,75 мг, 323,75 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (7,90 мг, 10,79 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением целевого соединения (12 мг, 23,52 мкмоль, выход 21,80%, чистота 94%).

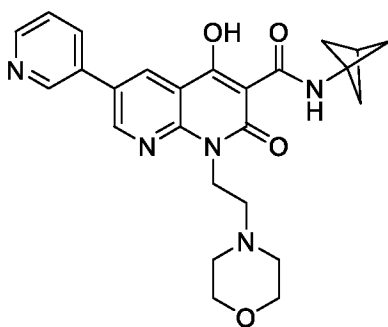
[1285] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 2,24 (s, 6H), 2,55 (s, 1H), 3,04 (br s, 2H), 3,29-3,50 (m, 2H), 3,63-3,82 (m, 2H), 3,94-4,09 (m, 2H), 4,27-4,47 (m, 2H), 5,05 (br s, 2H), 7,47-7,66 (m, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 13,24-13,70 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 480,1 (M+H)⁺, Rt:2,331 мин.

Метод ЖХ-МС

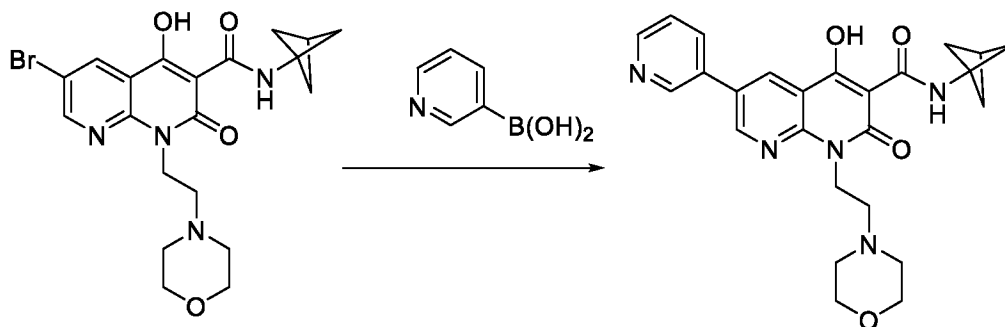
[1286] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 123 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 123)



[1287] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-3-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1288] К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 107,92 мкмоль, 1 экв.) и 3-пиридилбороновой кислоты (15,92 мг, 129,50 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (0,5 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли K₂CO₃ (44,75 мг, 323,75 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (7,90 мг, 10,79 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением целевого соединения (20 мг, 43,34 мкмоль, выход 40,16%, чистота 100%).

[1289] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 2,18 (s, 6H), 2,56 (s, 1H), 3,12-3,23 (m, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,65-3,78 (m, 4H), 4,00 (br d, J=12,76 Гц, 2H), 4,80 (br t, J=6,13 Гц, 2H), 7,80 (dd, J=8,00, 5,25 Гц, 1H), 8,59 (br d, J=8,00 Гц, 1H), 8,78 (dd, J=5,07, 1,19 Гц, 1H), 8,85 (d, J=2,50 Гц, 1H), 9,25 (dd, J=7,38, 2,00 Гц, 2H), 10,45 (br s, 1H), 10,51-10,68 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 462,2 (M+H)⁺, Rt: 1,904 мин.

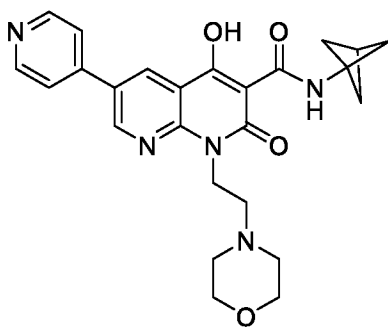
Метод ЖХ-МС

[1290] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

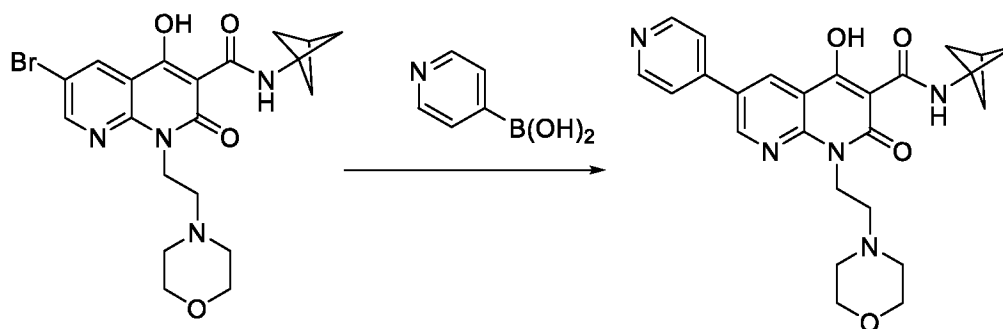
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 124 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-4-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 124)



[1291] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(пиридин-4-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1292] К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 107,92 мкмоль, 1 экв.) и 4-пиридилбороновой кислоты (15,92 мг, 129,50 мкмоль, 1,2 экв.) в диоксане (0,5 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли K₂CO₃ (44,75 мг, 323,75 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (7,90 мг, 10,79 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением целевого соединения (30 мг, 65,00 мкмоль, выход 60,24%, чистота 100%).

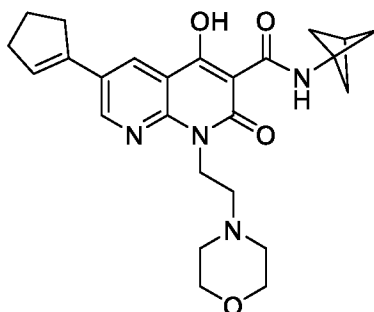
[1293] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 2,19 (s, 6H), 2,56 (s, 1H), 3,17 (br s, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,67 (br d, J=11,38 Гц, 2H), 3,72-3,83 (m, 2H), 3,99 (br d, J=11,51 Гц, 2H), 4,81 (br t, J=6,07 Гц, 2H), 8,35 (br d, J=5,75 Гц, 2H), 8,91 (br d, J=6,25 Гц, 2H), 8,96 (d, J=2,38 Гц, 1H), 9,38 (d, J=2,50 Гц, 1H), 10,41 (br s, 1H), 10,89 (br d, J=8,88 Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 462,1 (M+H)⁺, Rt: 1,810 мин.

Метод ЖХ-МС

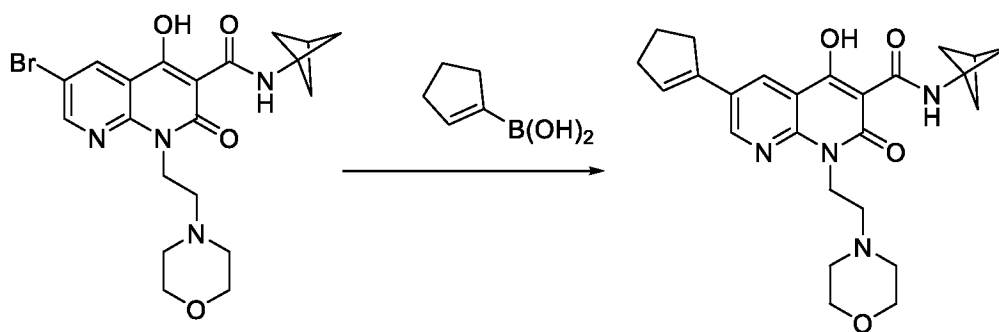
[1294] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 125 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 125)



[1295] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



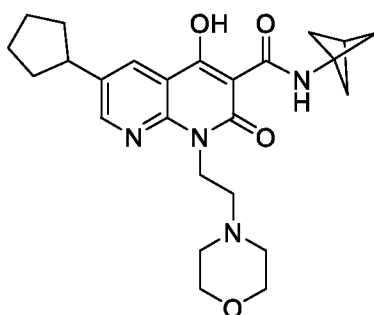
[1296] К смеси N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг, 215,83 мкмоль, 1 экв.) и циклопентен-1-илбороновой кислоты (84,56 мг, 755,41 мкмоль, 3,5 экв.) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли K₂CO₃ (89,49 мг, 647,49 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15,79 мг, 21,58 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением целевого соединения (55 мг, 116,95 мкмоль, выход 54,19%, чистота 95,8%).

[1297] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 2,04-2,14 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,54 (s, 1H), 2,61 (br t, J=6,23 Гц, 2H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 2H), 4,01 (br dd, J=12,35, 1,71 Гц, 2H), 4,34-4,46 (m, 2H), 5,02 (br s, 2H), 6,38 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H), 10,25 (s, 1H), 13,34-13,74 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 451,2 (M+H)⁺, Rt:2,506 мин.

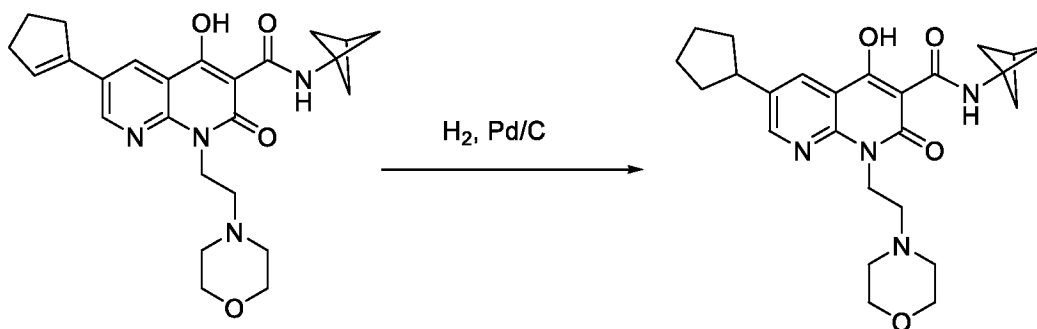
Метод ЖХ-МС

[1298] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин. Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 126 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопентил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 126)



[1299] Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопентил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1300] К смеси Pd/C (1 мг, 110,98 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (50 мг, 110,98 мкмоль, 1 экв.).

Перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часа в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)). Реакцию фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением целевого соединения (16 мг, 34,68 мкмоль, выход 31,25%, чистота 98,1%).

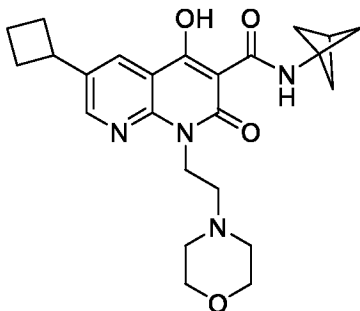
[1301] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,59-1,70 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,54 (s, 1H), 2,98-3,19 (m, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,68 (br d, J=11,98 Гц, 2H), 4,01 (dd, J=12,72, 2,69 Гц, 2H), 4,37 (br t, J=11,80 Гц, 2H), 5,02 (t, J=6,85 Гц, 2H), 8,36 (d, J=2,32 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,32 Гц, 1H), 10,23 (s, 1H), 13,35-13,55 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 453,1 (M+H)⁺, Rt:2,518 мин.

Метод ЖХ-МС

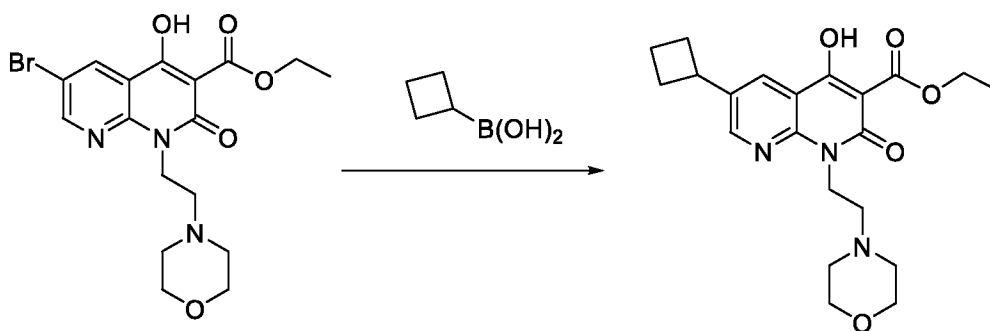
[1302] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 127 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 127)



[1303] Стадия 1. Получение этил-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1304] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 234,60 мкмоль, 1 экв.) и циклобутилбороновой кислоты (234,42 мг, 2,35 ммоль, 10 экв.) в Тол. (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (152,87 мг, 469,20 мкмоль, 2 экв.) и DTBPF PdCl₂ (15,29 мг, 23,46 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше, и объединяли обе реакционные смеси. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением целевого соединения (3 мг, 7,47 мкмоль, выход 3,19%).

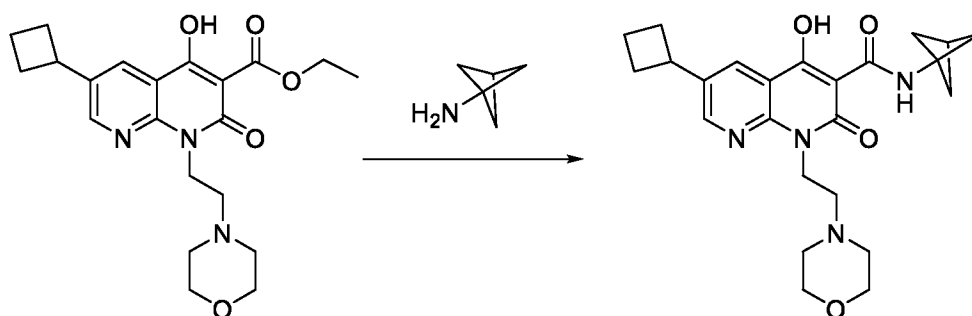
[1305] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 402,2 (M+H)⁺, Rt: 1,816 мин.

Метод ЖХ-МС

[1306] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

[1307] Стадия 2. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



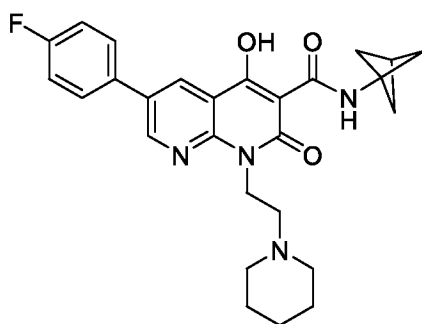
[1308] К раствору этил-6-циклобутил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (3 мг, 7,47 мкмоль, 1 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (983,06 мкг, 8,22 мкмоль, 1,1 экв., HCl) в тол. (1 мл) добавляли ДИЭА (965,81 мкг, 7,47 мкмоль, 1,30 мкл, 1 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия HCl) с получением желаемого соединения (1,5 мг, 3,04 мкмоль, выход 40,74%, чистота 89%).

[1309] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,91-2,00 (m, 1H), 2,03-2,21 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,40-2,49 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,97-3,09 (m, 2H), 3,37 (br s, 2H), 3,60-3,72 (m, 3H), 4,01 (br d, $J=10,76$ Гц, 2H), 4,38 (br t, $J=12,23$ Гц, 2H), 5,00 (br t, $J=6,66$ Гц, 2H), 8,33 (d, $J=1,83$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=2,08$ Гц, 1H), 10,26 (s, 1H), 13,48 (br d, $J=2,20$ Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 439,1 ($M+H$) $^+$, Rt: 2,449 мин.

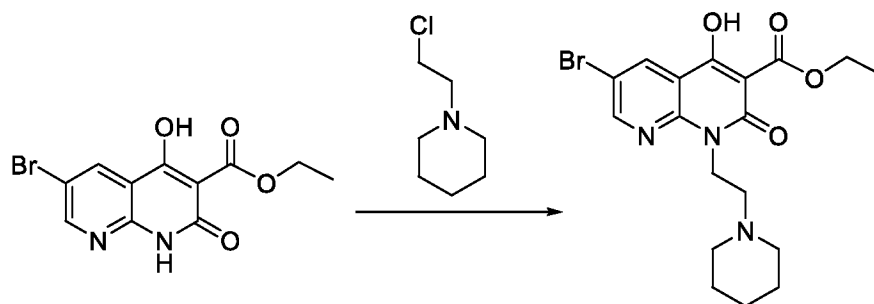
Метод ЖХ-МС

[1310] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 128. Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 128)



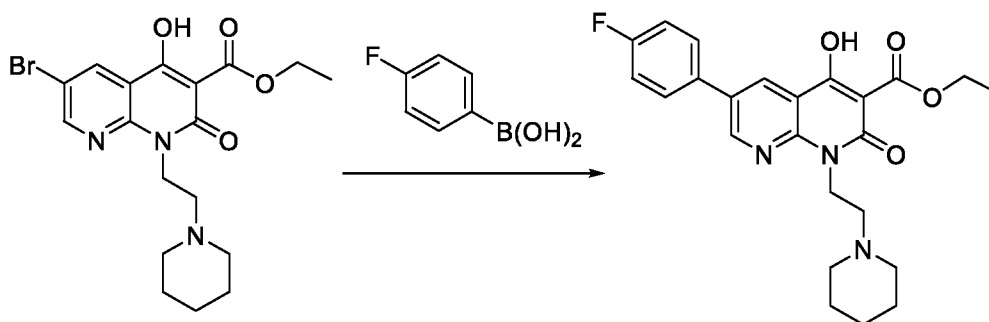
[1311] Стадия 1. Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1312] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,77 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,66 г, 5,11 ммоль, 8 экв.), 1-(2-хлорэтил)пиперидин (141,12 мг, 766,52 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 20°C. Перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (3 мл). Затем фильтруют, осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 мл) и сушили, получая желаемое соединение (180 мг, 424,24 мкмоль, выход 66,42%).

[1313] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,19 (t, J =7,07 Гц, 3 H), 1,37 (br d, J =5,25 Гц, 2 H), 1,44 - 1,51 (m, 4 H), 2,26 - 2,47 (m, 6 H), 4,03 (q, J =7,00 Гц, 2 H), 4,17 - 4,34 (m, 2 H), 8,20 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 8,45 (d, J =2,63 Гц, 1 H).

[1314] Стадия 2. Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата

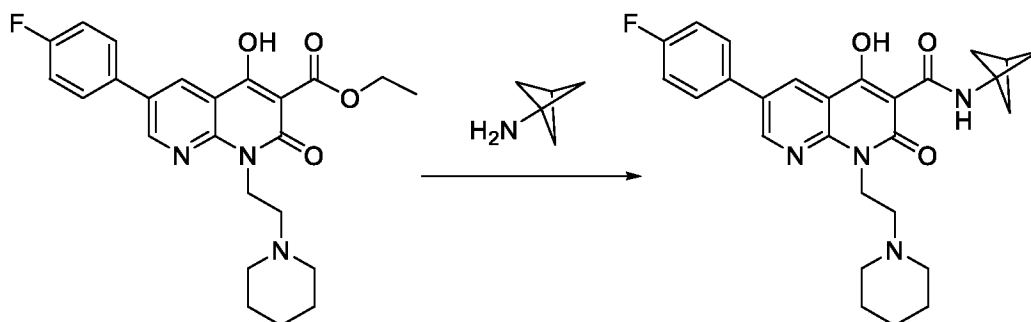


[1315] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (180 мг, 424,24 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл)

и воде (0,2 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (71,23 мг, 509,09 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (175,90 мг, 1,27 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (31,04 мг, 42,42 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-45%, 8 мин) с получением целевого соединения (40 мг, 91,02 мкмоль, выход 21,45%).

[1316] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 1,50 (t, $J=7,13$ Гц, 3 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 2,25 - 2,52 (m, 2 H), 2,72 - 2,99 (m, 2 H), 3,35 (br s, 2 H), 3,75 (br d, $J=11,76$ Гц, 2 H), 4,56 (q, $J=7,13$ Гц, 2 H), 5,02 (br dd, $J=7,82, 6,32$ Гц, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 8,58 (d, $J=2,25$ Гц, 1 H), 8,92 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 12,45 - 12,72 (m, 1 H), 14,44 (s, 1 H).

[1317] Стадия 3. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1318] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (40 мг, 84,04 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (43,45 мг, 336,18 мкмоль, 58,55 мкл, 4 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (10,05 мг, 84,04 мкмоль, 1 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (29,5 мг, 61,90 мкмоль, выход 73,66%, чистота 100%).

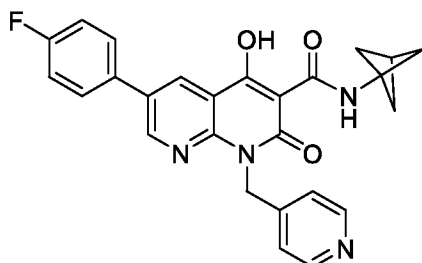
[1319] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 1,54 - 1,66 (m, 6 H), 2,23 (s, 6 H), 2,30 - 2,98 (m, 7 H), 4,50 - 4,92 (m, 2 H), 7,21 (br t, $J=8,50$ Гц, 2 H), 7,63 (dd, $J=8,51, 5,25$ Гц, 2 H), 8,59 (d, $J=2,25$ Гц, 1 H), 8,89 (d, $J=2,25$ Гц, 1 H), 10,23 - 10,73 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 477,1 ($M+H$)⁺, R_t : 2,539 мин.

Метод ЖХ-МС

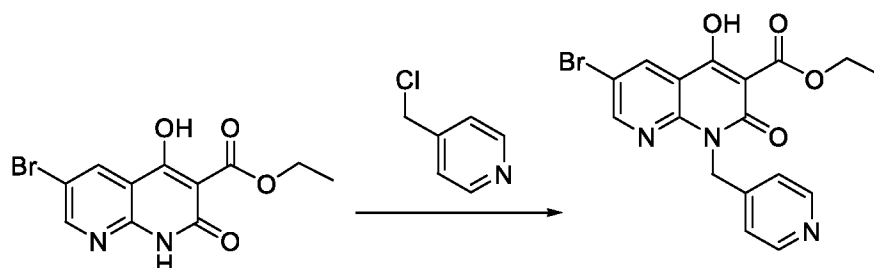
[1320] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была $H_2O + 10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 129 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 129)



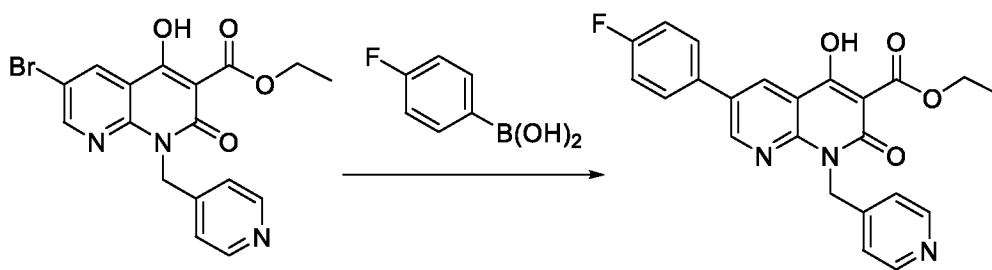
[1321] Стадия 1. Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1322] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,77 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл), добавляли Cs_2CO_3 (1,66 г, 5,11 ммоль, 8 экв.) и 4-(хлорметил)пиридин (125,73 мг, 766,52 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (3 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 мл) и сушили, получая желаемое соединение (180 мг, 445,31 мкмоль, выход 69,71%).

[1323] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,19 (t, J =7,13 Гц, 3 H), 4,04 (q, J =7,13 Гц, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 7,09 (d, J =6,00 Гц, 2 H), 8,26 (d, J =2,63 Гц, 1 H), 8,36 - 8,44 (m, 3 H).

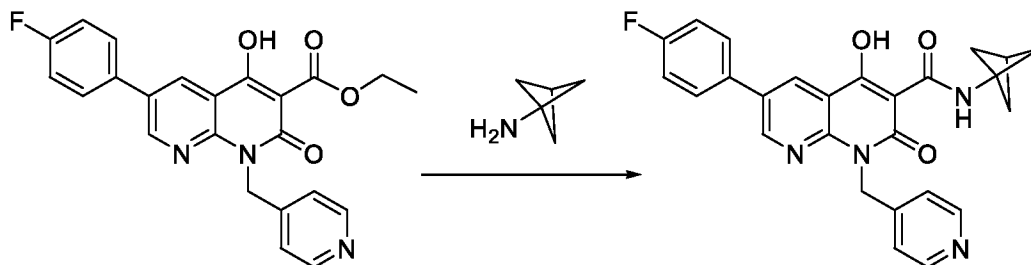
[1324] Стадия 2. Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1325] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (180 мг, 445,31 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (74,77 мг, 534,37 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (184,64 мг, 1,34 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (32,58 мг, 44,53 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $100^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-45%, 8 мин) с получением целевого соединения (40 мг, 95,37 мкмоль, выход 21,42%).

[1326] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 1,48 - 1,52 (m, 3 H), 4,56 (q, $J=7,34$ Гц, 2 H), 5,90 (br s, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 3 H), 7,60 (br s, 2 H), 7,81 - 8,09 (m, 2 H), 8,64 (s, 2 H), 8,85 (br d, $J=1,13$ Гц, 1 H), 14,60 (s, 1 H).

[1327] Стадия 3. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1328] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (31 мг, 68,00 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (35,15 мг, 272,01 мкмоль, 47,38 мкл, 4 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (9,76 мг, 81,60 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при $120^\circ C$ в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (16,4 мг, 35,93 мкмоль, выход 52,83%, чистота 100%).

[1329] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 2,16 - 2,25 (m, 6 H), 2,54 (s, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 7,33 (br d, $J=4,88$ Гц, 2 H), 7,62 (dd, $J=8,50, 5,25$ Гц, 2 H), 8,55 (br d, $J=4,75$ Гц, 2 H), 8,65 (d, $J=2,25$ Гц, 1 H), 8,85 (d, $J=2,13$ Гц, 1 H), 10,34 (s, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 457,1 ($M+H$) $^+$, Rt: 2,572 мин.

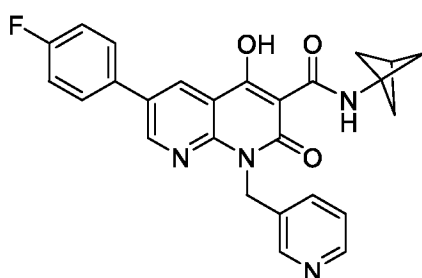
Метод ЖХ-МС

[1330] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

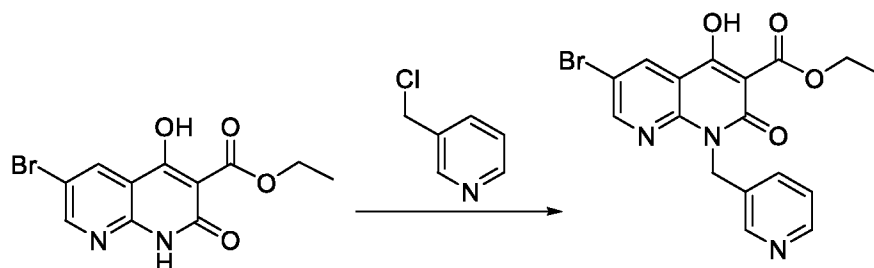
Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 130 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 130)



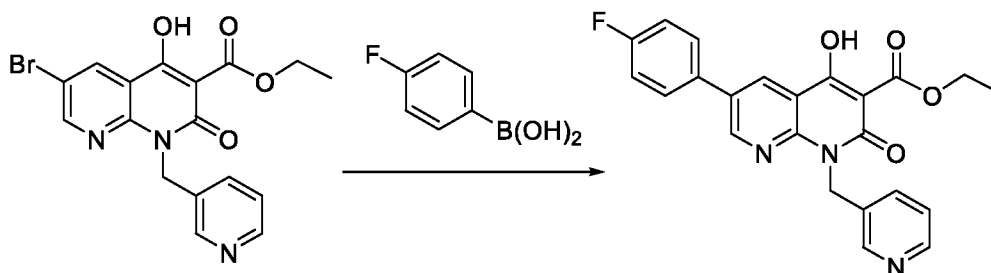
[1331] Стадия 1. Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1332] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,77 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл), добавляли Cs₂CO₃ (1,66 г, 5,11 ммоль, 8 экв.) и 4-(хлорметил)пиридин (125,73 мг, 766,52 мкмоль, 1,2 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (3 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 мл) и сушили, получая желаемое соединение (180 мг, 445,31 мкмоль, выход 69,71%).

[1333] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,19 (t, J=7,13 Гц, 3 H), 4,05 (q, J=7,21 Гц, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,26 (dd, J=7,69, 4,82 Гц, 1 H), 7,57 (br d, J=7,88 Гц, 1 H), 8,25 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 8,38 (br d, J=4,50 Гц, 1 H), 8,44 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

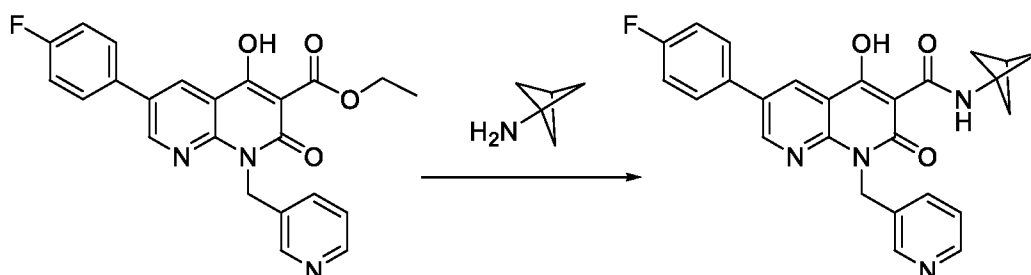
[1334] Стадия 2. Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1335] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (180 мг, 445,31 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (74,77 мг, 534,37 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (184,64 мг, 1,34 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (32,58 мг, 44,53 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали диоксаном и сушили с получением целевого соединения (40 мг, 95,37 мкмоль, выход 21,42%).

[1336] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 1,22 (t, J =7,13 Гц, 3 H), 4,09 (q, J =7,13 Гц, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 7,24 - 7,34 (m, 3 H), 7,67 (dt, J =7,85, 1,89 Гц, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 2 H), 8,37 (dd, J =4,75, 1,63 Гц, 1 H), 8,46 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 8,60 (d, J =1,75 Гц, 1 H), 8,65 (d, J =2,63 Гц, 1 H).

[1337] Стадия 3. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1338] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(пиридин-4-илметил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (31 мг, 73,91 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (38,21 мг, 295,66 мкмоль, 51,50 мкл, 4 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (10,61 мг, 88,70 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили с получением целевого соединения (6,1 мг, 13,07 мкмоль, выход 17,68%, чистота 97,8%).

[1339] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 2,23 (s, 6 H), 2,54 (s, 1 H), 5,74 (s, 2 H), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,62 (dd, J =8,63, 5,25 Гц, 2 H), 7,79 (br d, J =8,00 Гц, 1 H), 8,50 (dd, J =4,82, 1,19 Гц, 1

H), 8,61 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 8,80 (d, $J=1,38$ Гц, 1 H), 8,90 (d, $J=2,38$ Гц, 1 H), 10,35 - 10,54 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 457,1 ($M+H$)⁺, Rt: 2,638 мин.

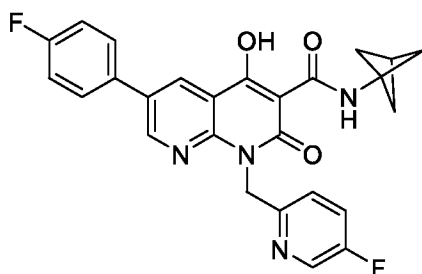
Метод ЖХ-МС

[1340] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

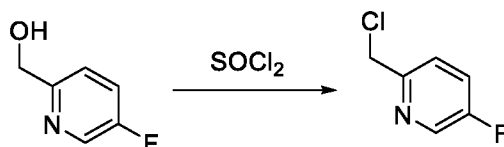
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 131 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 131)



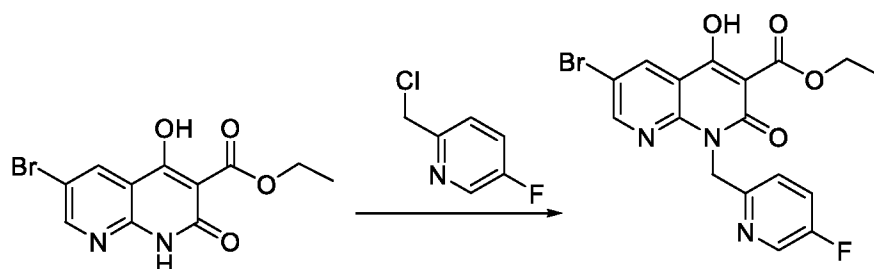
[1341] Стадия 1. Получение 2-(хлорметил)-5-фторпиридина



[1342] К раствору спирта (300 мг, 2360,04 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (3 мл) добавляли раствор SOCl₂ (421,17 мг, 3,54 ммоль, 85,60 мкл, 1,5 экв.) в CHCl₃ (1,5 мл) при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (2 мл). Смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая желаемое соединение (300 мг, 2,06 ммоль, выход 87,33%).

[1343] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,65 (dd, $J=8,63$, 4,50 Гц, 1 H) 7,79 (td, $J=8,69$, 2,88 Гц, 1 H) 8,57 (d, $J=3,00$ Гц, 1 H).

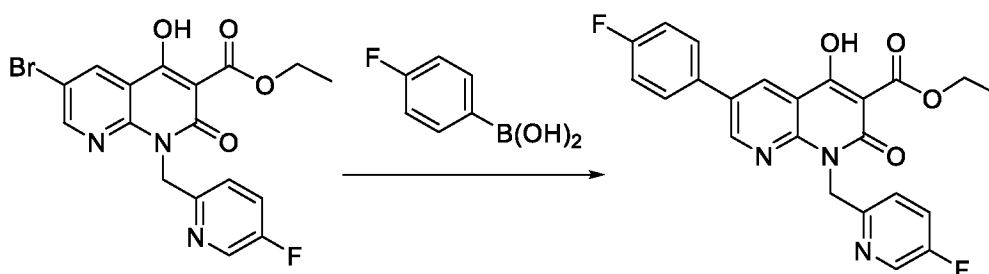
[1344] Стадия 2. Получение этил-6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1345] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,67 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,67 г, 5,11 ммоль, 8 экв.), 2-(хлорметил)-5-фторпиридин (162,78 мг, 0,89 ммоль, 1,4 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 11 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (5 мл). Затем смесь фильтровали, и осадок на фильтре сушили, получая желаемое соединение (100 мг, 157,90 мкмоль, выход 25,22%).

[1346] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,19 (t, J=7,04 Гц, 3 H), 4,05 (q, J=7,04 Гц, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 6,95 (dd, J=8,66, 4,40 Гц, 1 H), 7,56 (td, J=8,80, 2,93 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 8,34 - 8,38 (m, 1 H), 8,44 (d, J=2,93 Гц, 1 H).

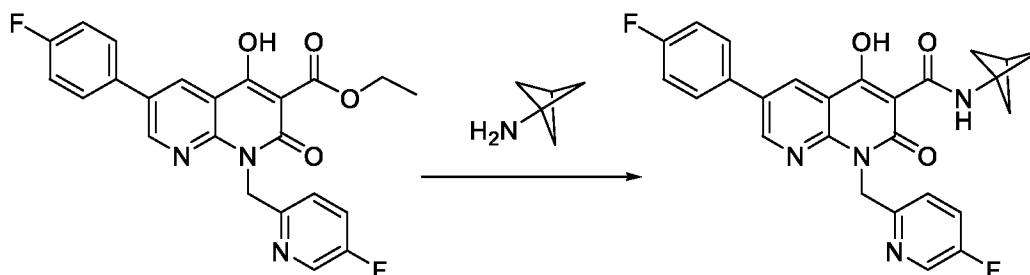
[1347] Стадия 3. Получение этил-6-(4-фторфенил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1348] К раствору этил-6-бром-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 157,90 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (39,77 мг, 284,22 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (98,21 мг, 710 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (17,33 мг, 23,63 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 25%-40%, 8 мин) с получением желаемого соединения (30 мг, 68,59 мкмоль, выход 28,96%).

[1349] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,21 (d, J =7,00 Гц, 3 H), 4,05 (q, J =7,05 Гц, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 6,94 (dd, J =8,82, 4,44 Гц, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 2 H), 8,42 (d, J =2,63 Гц, 1 H), 8,45 (d, J =2,88 Гц, 1 H), 8,59 (d, J =2,50 Гц, 1 H).

[1350] Стадия 4. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1351] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-1-((5-фторпиридин-2-ил)метил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (30 мг, 63,31 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (32,73 мг, 253,24 мкмоль, 44,11 мкл, 4 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (11,36 мг, 94,97 мкмоль, 1,5 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-85%, 10 мин) с получением целевого соединения (4,7 мг, 9,91 мкмоль, выход 15,65%, чистота 100%).

[1352] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 2,21 (s, 6 H), 2,52 (s, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 3 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 2 H), 8,39 (d, J =2,75 Гц, 1 H), 8,64 (d, J =2,38 Гц, 1 H), 8,84 (d, J =2,50 Гц, 1 H), 10,42 (s, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 475,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, Rt:3,332 мин.

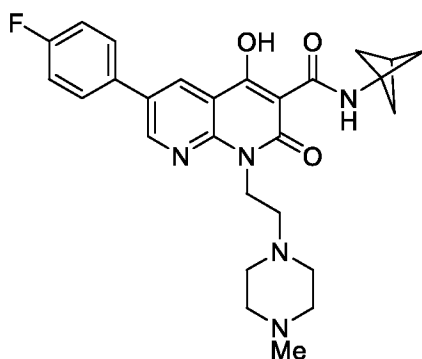
Метод ЖХ-МС

[1353] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

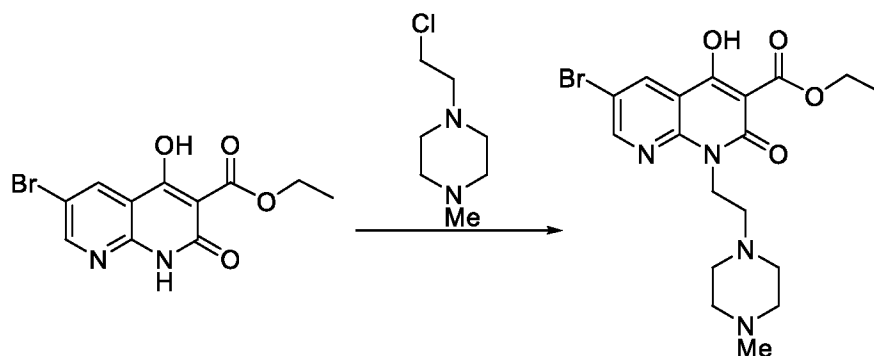
Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 132 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 132)



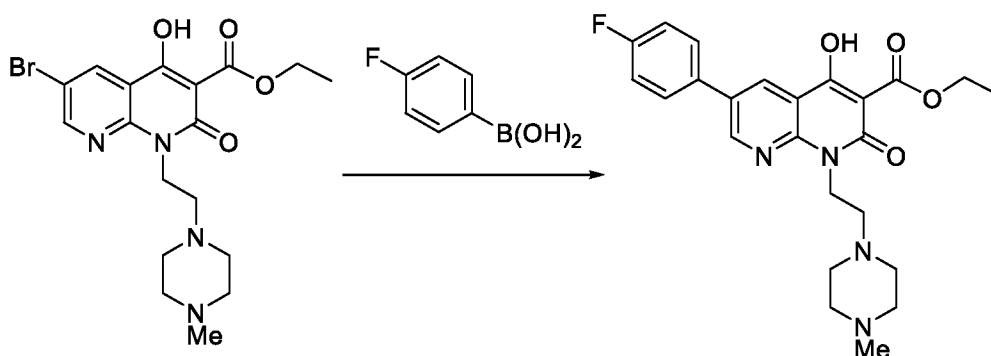
[1354] Стадия 1. Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1355] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,77 мкмоль, 1 экв.) в NMP (3 мл) добавляли NaN (76,64 мг, 1,92 ммоль, 2,55е-1 мкл, чистота 60%, 3 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. 1-(2-хлорэтил)-4-метилпиперазин (190,79 мг, 958,15 мкмоль, 1,5 экв., HCl) и ДИЭА (82,56 мг, 638,77 мкмоль, 111,26 мкл, 1 экв.) добавляли в смесь при 20°C, смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 1%-30%, 8 мин) с получением желаемого соединения (80 мг, 182,11 мкмоль, выход 28,51%).

[1356] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 1,47 (t, J =7,00 Гц, 3 H), 2,89 (br s, 3 H), 3,44 - 3,68 (m, 4 H), 3,91 - 4,19 (m, 6 H), 4,52 (q, J =7,05 Гц, 2 H), 4,85 (br t, J =5,19 Гц, 2 H), 8,47 - 8,73 (m, 2 H), 13,53 - 13,77 (m, 1 H), 14,39 (s, 1 H).

[1357] Стадия 2. Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3- карбоксилата



[1358] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (80 мг, 182,11 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (30,58 мг, 218,53 мкмоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (75,51 мг, 546,32 мкмоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (13,32 мг, 18,21 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь выливали в 10 мл воды, смесь фильтровали, фильтрат подкисляли добавлением по каплям 12 н. соляной кислоты до pH=2 при 0°C. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой и сушили, получая желаемое соединение (35 мг, 71,29 мкмоль, выход 39,15%, HCl).

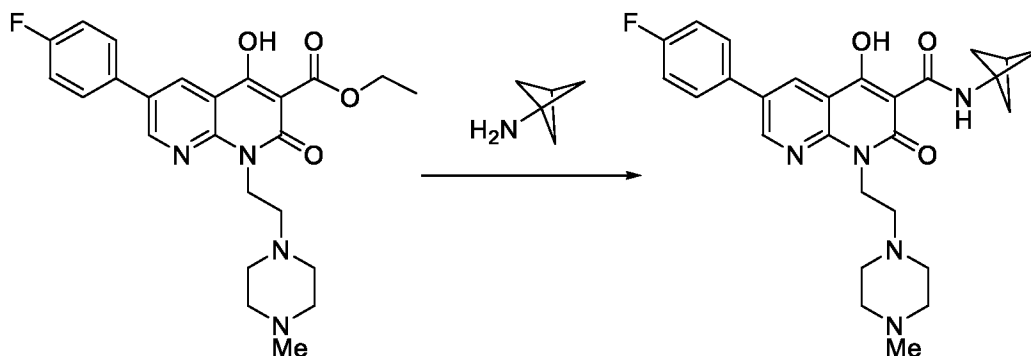
[1359] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 455,2 ($M+H$)⁺, R_t : 1,434 мин.

Метод ЖХ-МС

[1360] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $H_2O + 10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

[1361] Стадия 3. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3- карбоксамида



[1362] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (35 мг, 71,29 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (0,5 мл) добавляли ДИЭА (27,64 мг, 213,87 мкмоль, 37,25 мкл, 3 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (10,23 мг, 85,55 мкмоль, 2,40 мкл, 1,2 экв., HCl).

Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли HCl (43,32 мг, 427,74 мкмоль, 42,47 мкл, чистота 36%, 6 экв.). Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением желаемого соединения (16,5 мг, 31,25 мкмоль, выход 43,83%, чистота 100%, HCl).

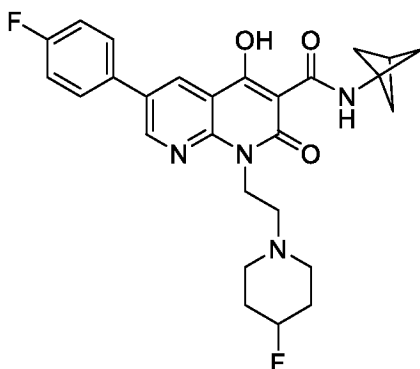
[1363] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 2,24 (s, 6 H) 2,55 (s, 1 H) 2,86 - 2,95 (m, 3 H) 3,43 - 3,61 (m, 4 H) 3,91 - 4,10 (m, 4 H) 4,34 (br d, J=19,76 Гц, 2 H) 4,98 (br t, J=6,25 Гц, 2 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 8,64 (d, J=2,38 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=2,38 Гц, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 13,93 - 14,02 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 492,2 (M+H)⁺, Rt:2,423 мин.

Метод ЖХ-МС

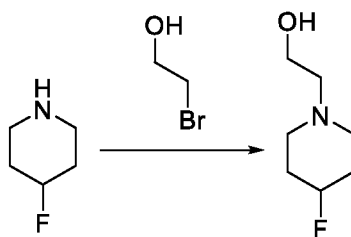
[1364] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 133 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 133)



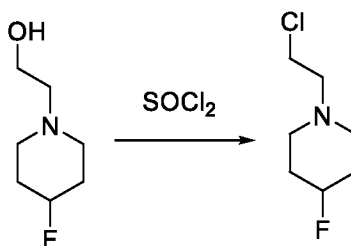
[1365] Стадия 1. Получение 2-(4-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ола



[1366] К раствору 4-фторпиперидина (1 г, 9,70 ммоль, 1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли 2-бромэтанол (2,42 г, 19,39 ммоль, 1,38 мл, 2 экв.) и K_2CO_3 (6,70 г, 48,48 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-(4-фторпиперидин)-1-ил)этан-1-ола (500 мг, 3,40 ммоль, выход 35,04%).

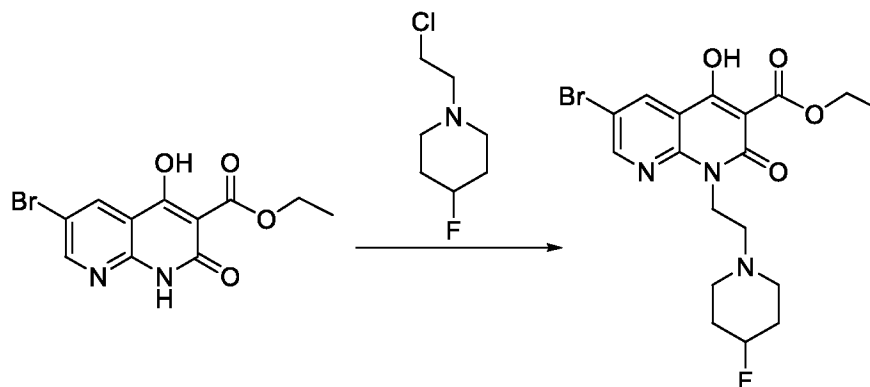
[1367] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 1,80 - 2,02 (m, 4 H), 2,39 - 2,52 (m, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 2,61 - 2,70 (m, 2 H), 3,61 (t, $J=5,44$ Гц, 2 H), 4,58 - 4,85 (m, 1 H).

[1368] Стадия 2. Получение 1-(2-хлорэтил)-4-фторпиперидина



[1369] К раствору 2-(4-фторпиперидин-1-ил)этан-1-ола (150 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (363,72 мг, 3,06 ммоль, 221,78 мкл, 3 экв.). Перемешивали смесь при 85°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (10 мл). Смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая целевое соединение (130 мг, 784,85 мкмоль, выход 77,02%).

[1370] Стадия 3. Получение этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1371] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 638,77 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,66 г,

5,11 ммоль, 8 экв.), 1-(2-хлорэтил)-4-фторпиперидин (322,73 мг, 1,60 ммоль, 2,5 экв., HCl) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 11 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с этилацетатом (5 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили, получая желаемое соединение (120 мг, 271,32 мкмоль, выход 42,48%).

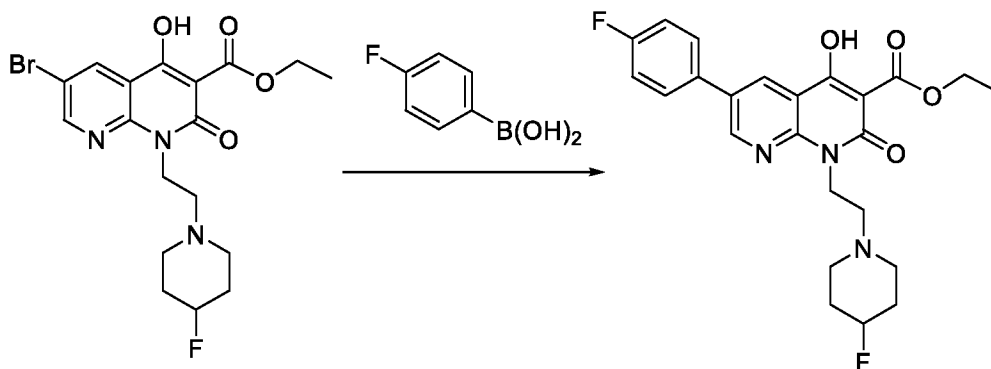
[1372] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 442,2, 444,2 ($M+H$)⁺, R_t : 0,722 мин.

Метод ЖХ-МС

[1373] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

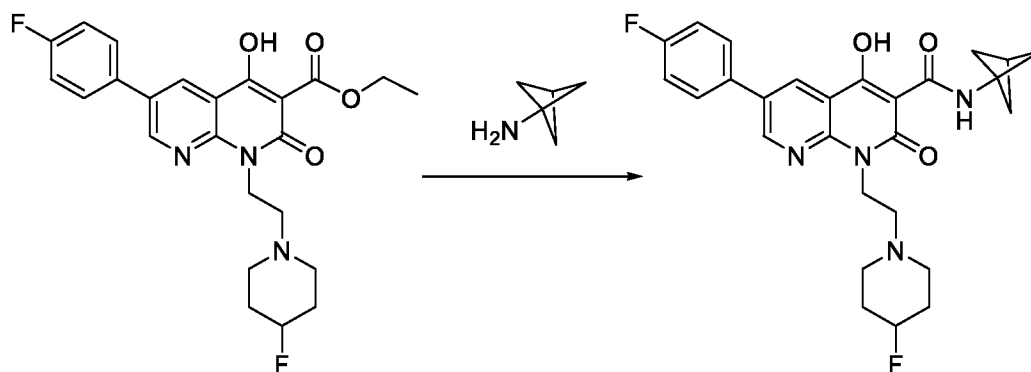
[1374] Стадия 4. Получение этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1375] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (120 мг, 271,32 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (45,56 мг, 325,59 мкмоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (112,50 мг, 813,97 мкмоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (19,85 мг, 27,13 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna 80*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 10%-40%, 8 мин) с получением желаемого соединения (80 мг, 174,88 мкмоль, выход 64,45%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[1376] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,50 (t, J =7,07 Гц, 3 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,54 - 2,87 (m, 2 H), 3,04 - 3,28 (m, 2 H), 3,40 (br d, J =1,25 Гц, 2 H), 3,73 (br d, J =10,01 Гц, 2 H), 4,55 (q, J =7,09 Гц, 2 H), 4,87 - 5,11 (m, 3 H), 7,20 - 7,24 (m, 2 H), 7,59 (dd, J =8,63, 5,13 Гц, 2 H), 8,59 (d, J =2,13 Гц, 1 H), 8,89 (d, J =2,13 Гц, 1 H), 12,44 - 12,75 (m, 1 H), 14,45 (s, 1 H).

[1377] Стадия 5. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1378] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)этил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (40 мг, 80,98 мкмоль, 1 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (41,87 мг, 323,93 мкмоль, 56,42 мкл, 4 экв.) и спиро[2.3]гексан-5-амин (12,99 мг, 97,18 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 120°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с метанолом (2 мл). Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре сушили с получением продукта, продукт растворяли в MeOH (0,5 мл), затем добавляли HCl (9,02 мг, 89,08 мкмоль, 8,85 мкл, чистота 36%, 1,1 экв.), смесь сушили струей воздуха и лиофилизировали с получением целевого соединения (20,2 мг, 38,81 мкмоль, выход 47,92%, чистота 97,7%, HCl).

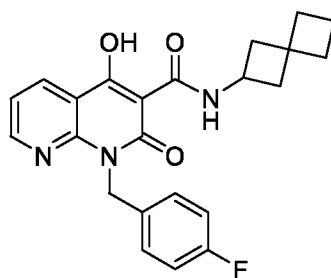
[1379] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 0,45 - 0,52 (m, 2 H), 0,53 - 0,61 (m, 2 H), 2,15 - 2,26 (m, 2 H), 2,37 - 2,53 (m, 4 H), 2,61 - 2,90 (m, 2 H), 3,14 - 3,32 (m, 2 H), 3,39 (br s, 2 H), 3,60 - 3,77 (m, 2 H), 4,63 - 4,78 (m, 1 H), 4,92 - 5,14 (m, 3 H), 7,20 - 7,24 (m, 2 H), 7,62 (dd, J=8,63, 5,25 Гц, 2 H), 8,62 (d, J=2,13 Гц, 1 H), 8,89 (d, J=2,25 Гц, 1 H), 10,22 (br d, J=7,25 Гц, 1 H), 12,82 - 13,26 (m, 1 H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 509,1 (M+H)⁺, Rt:2,530 мин.

Метод ЖХ-МС

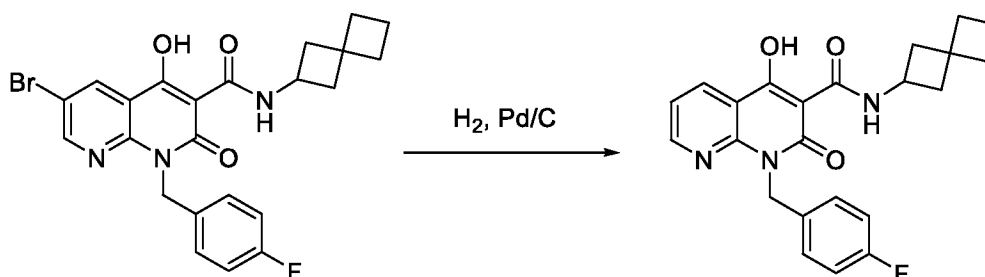
[1380] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 134 – Синтез 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 134)



[1381] Получение 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1382] К смеси Pd/C (0,01 мг, 19,13 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 6-бром-1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (10 мг, 19,13 мкмоль, 1 экв., HCl). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением целевого соединения (1 мг, 2,45 мкмоль, выход 12,83%, чистота 100%).

[1383] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,80-1,91 (m, 2H), 1,94-2,13 (m, 6H), 2,44-2,55 (m, 2H), 4,38 (sxt, J=8,00 Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,91-7,02 (m, 2H), 7,25 (d, J=4,77 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,50, 5,56 Гц, 2H), 8,48 (dd, J=7,82, 1,83 Гц, 1H), 8,70 (dd, J=4,71, 1,90 Гц, 1H), 10,25 (br d, J=7,46 Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 408,1 (M+H)⁺, Rt:3,530 мин.

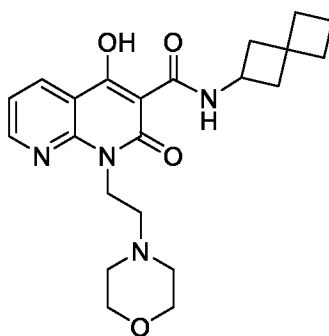
Метод ЖХ-МС

[1384] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

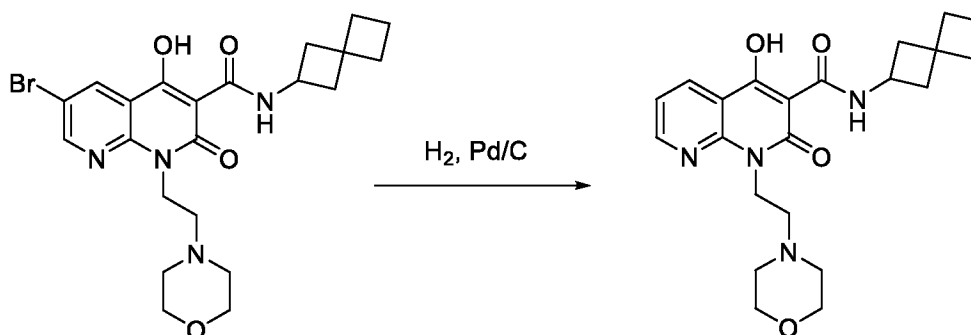
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 135. Синтез 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-морфолиноэтил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 135)



[1385] Получение 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-морфолиноэтил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1386] К смеси Pd/C (0,01 мг, 7,58 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-морфолиноэтил)-N-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (4 мг, 7,58 мкмоль, 1 экв., HCl) и ТЭА (76,68 мкг, 7.58e-1 мкмоль, 1,05e-1 мкл, 0,1 экв.). Перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия) с получением целевого соединения (1 мг, 2,29 мкмоль, выход 30,20%, чистота 94,4%).

[1387] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 1,82-1,90 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 6H), 2,37-2,85 (m, 8H), 3,70 (br s, 4H), 4,33-4,47 (m, 1H), 4,54-4,79 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 8,46 (dd, J=7,82, 1,69 Гц, 1H), 8,69 (dd, J=4,63, 1,88 Гц, 1H), 10,20-10,37 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 413,2 (M+H)⁺, Rt:3,580 мин.

Метод ЖХ-МС

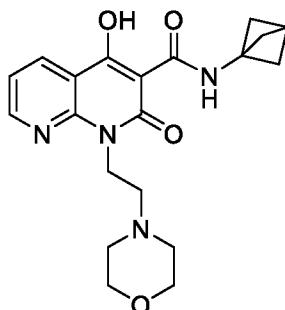
[1388] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

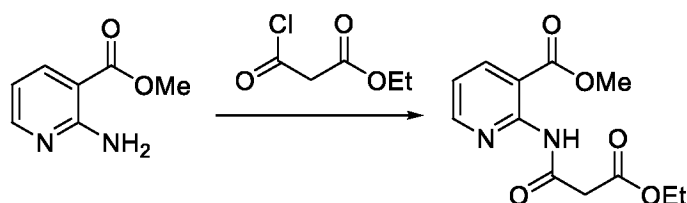
Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5

мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 136 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 136)



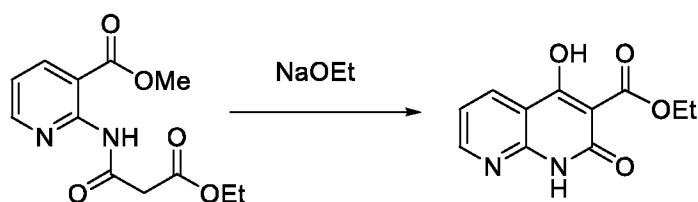
[1389] Стадия 1. Получение метил-2-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]пиридин-3-карбоксилата



[1390] К раствору метил-2-аминопиридин-3-карбоксилата (2 г, 13,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли Ру (1,56 г, 19,72 ммоль, 1,2 экв.) и этил-3-хлор-3-оксопропаноат (2,37 г, 15,77 ммоль, 1,98 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 80 мл воды при 25°С и экстрагировали 80 мл этилацетата (80 мл * 3). Объединенные органические слои промывали 50 мл солевого раствора (50 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая метил-2-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]пиридин-3-карбоксилат (4,1 г, 9,69 ммоль, выход 73,69%, чистота 62,9%).

[1391] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 267,0 [M+H]⁺, Rt: 0,690 мин.

[1392] Стадия 2. Получение этил-4-гидрокси-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата

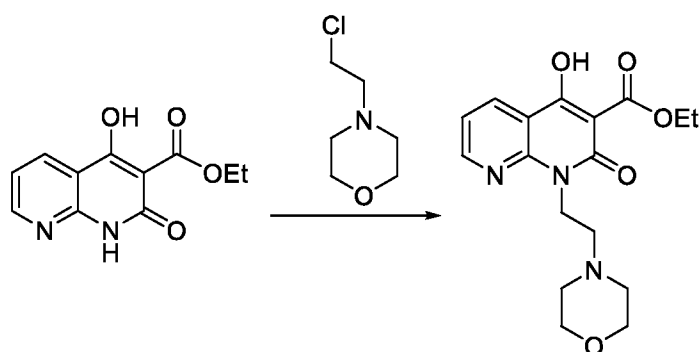


[1393] К раствору метил-2-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]пиридин-3-карбоксилата (4,1 г, 9,69 ммоль, чистота 62,9%, 1 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли NaOEt (2,64 г, 38,74

ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь подкисляли до pH = 4 добавлением по каплям 1 М HCl, полученное (осажденное) твердое вещество собирали фильтрованием с получением этил-4-гидрокси-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (2,2 г, 9,39 ммоль, выход 96,98%).

[1394] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,36 - 12,82 (m, 1H), 11,93 (br s, 1H), 8,61 (br d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,32 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 4,7, 7,8 Гц, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,30 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

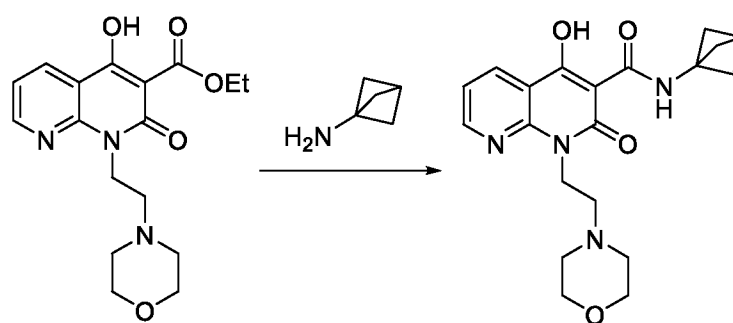
[1395] Стадия 3. Получение этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



[1396] К раствору этил-4-гидрокси-2-оксо-1H-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (5,56 г, 17,08 ммоль, 8 экв.) при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (638,83 мг, 4,27 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 140 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали со смесью петролейный эфир:этилацетат (10 мл/10 мл) при 20°C в течение 0,5 часа. Полученное (осажденное) твердое вещество собирали фильтрованием с получением этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (650 мг, 1,87 ммоль, выход 87,65%).

[1397] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,36 (dd, J = 1,8, 4,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 1,7, 7,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 4,7, 7,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (br t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,33 (br s, 2H), 2,45 (br d, J = 5,3 Гц, 4H), 1,19 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

[1398] Стадия 4. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



[1399] К раствору бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (62,33 мг, 521,15 мкмоль, 1,2 экв., HCl) и этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (150,86 мг, 434,29 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли ДИЭА (140,32 мг, 1,09 ммоль, 189,11 мкл, 2,5 экв.). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь непосредственно концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 17%-37%, 9 мин) и лиофилизируют с получением N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (45 мг, 113,57 мкмоль, выход 26,15%, чистота 97,02%).

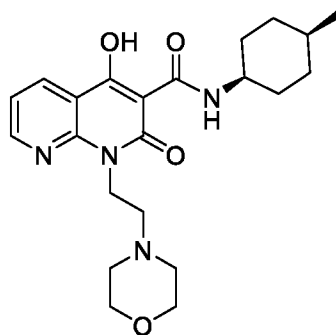
[1400] ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ = 8,74 (dd, J = 1,8, 4,6 Гц, 1H), 8,50 (dd, J = 1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,71 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,77 (br s, 4H), 2,51 (s, 1H), 2,21 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 385,1 [M+H]⁺, Rt: 0,798 мин.

Метод ЖХ-МС

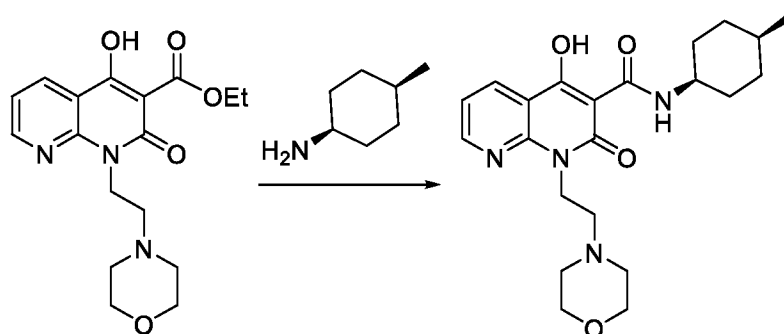
[1401] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 137. Синтез 4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 137)



[1402] Получение 4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1403] К смеси этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (80 мг, 230,31 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли DIPEA (74,42 мг, 575,78 мкмоль, 100,29 мкл, 2,5 экв.) и 4-метилциклогексанамин (34,47 мг, 230,31 мкмоль, 1 экв., HCl) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (состояние FA, колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин) и лиофилизировали с получением желаемого продукта 4-гидрокси-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (28 мг, 67,55 мкмоль, выход 29,33%).

[1404] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,56 (br d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,82 (dd, J = 1,5, 4,5 Гц, 1H), 8,46 (br d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 4,56 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 3,52 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 2,58 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,48 (br s, 4H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,24 - 1,10 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 415,2 [M+H]⁺, Rt: 0,777 мин.

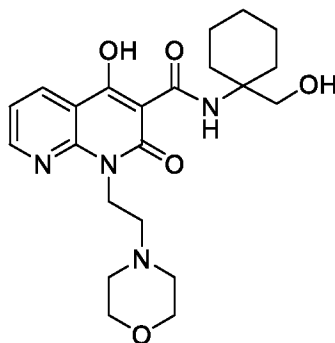
Метод ЖХ-МС

[1405] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

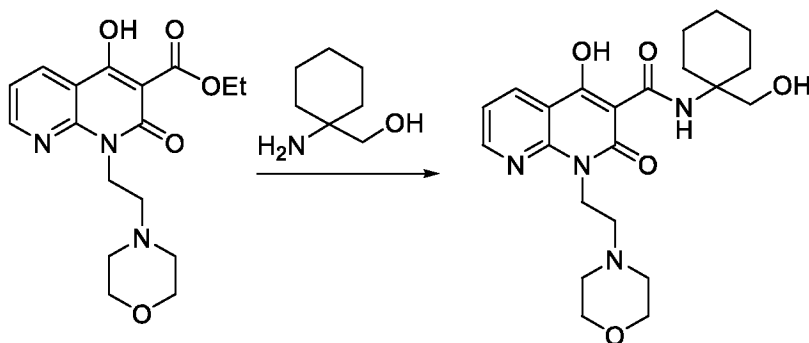
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 138. Синтез 4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 138)



[1406] Получение 4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1407] К смеси этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (80 мг, 230,31 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли гидрохлорид (1-аминоциклогексил)метанола (30,52 мг, 184,24 мкмоль, 0,8 экв.) и DIPEA (89,30 мг, 690,92 мкмоль, 120,35 мкл, 3 экв.) одной порцией при 20 °С. Смесь нагревали до 120°С и перемешивали при 120°С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие FA, колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 9%-39%, 10 мин.). Соединение 4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (40 мг, 92,92 мкмоль, выход 40,34%).

[1408] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,30 (br d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,45 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 0,74H, HCOOH), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 4,99 - 4,68 (m, 1H), 4,54 (br t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 2,56 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,48 (br s, 4H),

2,13 (br d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,57 (br d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 1,44 - 1,42 (m, 4H), 1,27 (br d, $J = 2,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 431,1 $[M+H]^+$, Rt: 0,720 мин.

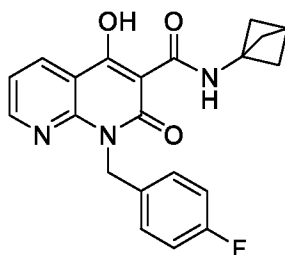
Метод ЖХ-МС

[1409] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

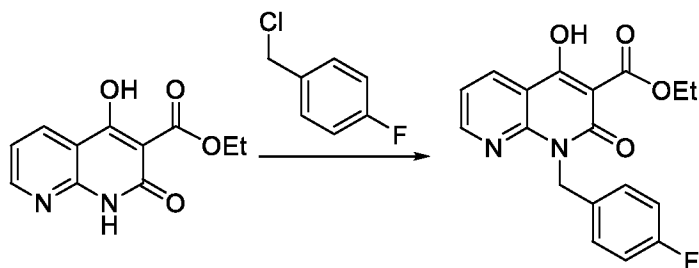
Подвижной фазой А была $H_2O + 10$ mM NH_4HCO_3 , подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 139. Синтез N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 139)



[1410] Стадия 1. Получение этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата



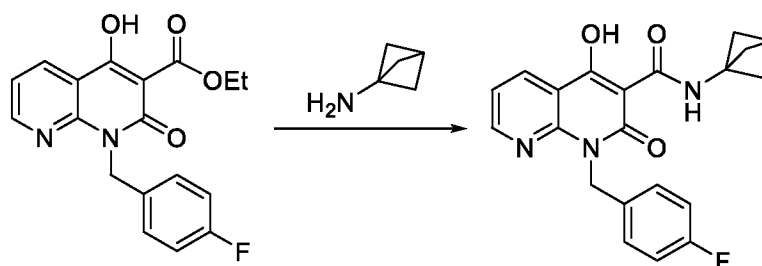
[1411] К раствору этил-4-гидрокси-2-оксо-1Н-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли CS_2CO_3 (5,56 г, 17,08 ммоль, 8 экв.) при 20 °С в течение 1 ч, в смесь добавляли (бромметил)-4-фторбензол (807,08 мг, 4,27 ммоль, 527,50 мкл, 2 экв.). Перемешивали смесь при 90 °С в течение 16 часов. Затем добавляли CS_2CO_3 (1,39 г, 4,27 ммоль, 2 экв.) и 1-(бромметил)-4-фторбензол (403,54 мг, 2,13 ммоль, 263,06 мкл, 1 экв.), смесь перемешивали при 90 °С еще 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Неочищенный продукт растирали со смесью петролейный эфир:этилацетат (10 мл/10 мл) при 20 °С в течение 0,5 часа. Осадок очищали ВЭЖХ с обращенной фазой (условие 0,05% FA; вода/ACN=45%/55%) и лиофилизировали с получением этил-1-[(4-фторфенил)метил]-

4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (170 мг, 496,61 мкмоль, выход 23,26%).

[1412] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 8,70 (dd, J = 1,6, 4,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 1,7, 7,9 Гц, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

[1413] Стадия 2. Получение 4-гидрокси-N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



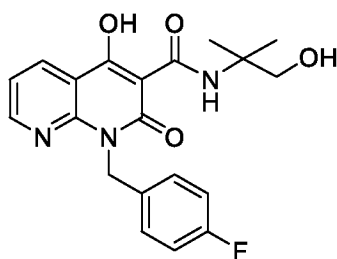
[1414] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (60 мг, 175,27 мкмоль, 1 экв.) и бицикло[1.1.1] пентан-1-амина (25,15 мг, 210,33 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (3 мл) добавляли ДИЭА (56,63 мг, 438,19 мкмоль, 76,32 мкл, 2,5 экв.), смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 78%-100%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (28 мг, 73,80 мкмоль, выход 42,11%, чистота 100%).

[1415] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,51 (br s, 1H), 8,80 (dd, J = 1,8, 4,6 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,53 (br s, 1H), 2,15 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 380,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,134 мин.

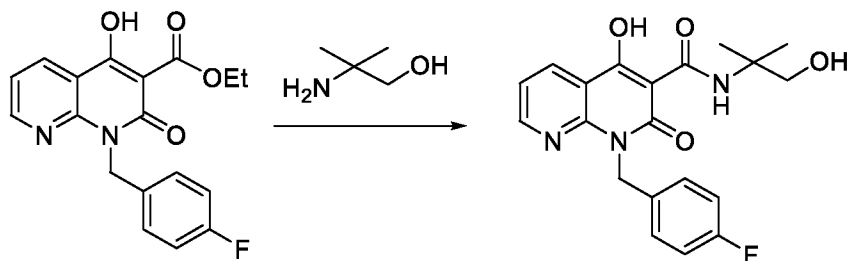
Метод ЖХ-МС

[1416] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин. Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O}+10\text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 140 – Синтез 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 140)



[1417] Получение 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1418] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (40 мг, 116,85 мкмоль, 1 экв.) и 2-амино-2-метилпропан-1-ола (17,61 мг, 197,56 мкмоль, 18,85 мкл, 1,69 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли ДИЭА (37,75 мг, 292,12 мкмоль, 50,88 мкл, 2,5 экв.), смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условие FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 57%-77%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (29 мг, 72,65 моль, выход 62,17%, чистота 96,54%).

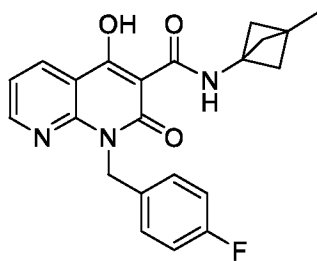
[1419] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,36 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 1,7, 4,5 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 4,6, 7,9 Гц, 1H), 7,29 (br dd, J = 5,7, 8,4 Гц, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,16 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,36 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 386,0 [M+H]⁺, Rt: 0,989 мин.

Метод ЖХ-МС

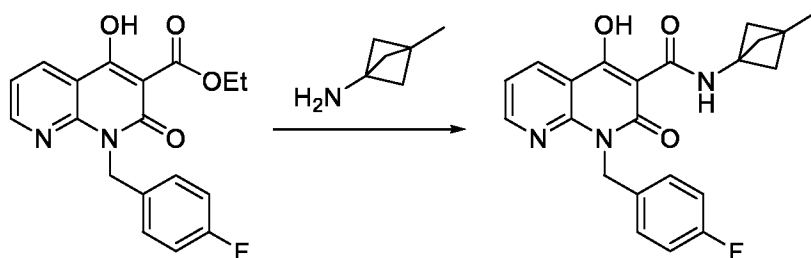
[1420] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 141 – Синтез 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 141)



[1421] Получение 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1422] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 146,06 мкмоль, 1 экв.) и 3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-амина (23,42 мг, 175,27 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (2 мл) добавляли ДИЭА (47,19 мг, 365,15 мкмоль, 63,60 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 85%-100%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-(3-метил-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (28 мг, 69,26 мкмоль, выход 47,42%, чистота 97,31%).

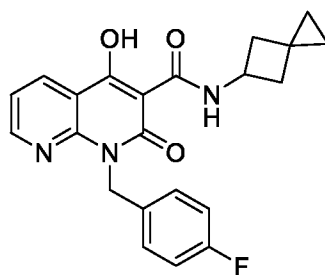
[1423] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,48 (br s, 1H), 8,78 (br d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 5,6, 8,6 Гц, 2H), 7,08 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,24 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 386,0 [M+H]⁺, Rt: 0,989 мин.

Метод ЖХ-МС

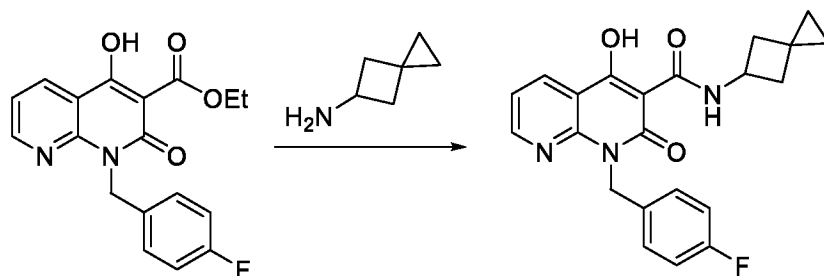
[1424] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 142. Синтез 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-N-спиро[2.3]гексан-5-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 142)



[1425] Получение 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-N-спиро[2.3]гексан-5-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



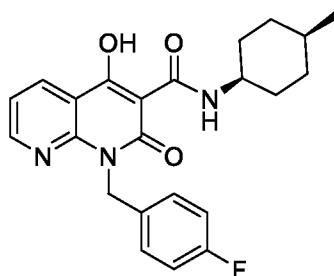
[1426] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 146,06 мкмоль, 1 экв.) и спиро[2,3]гексан-5-амина (23,42 мг, 175,27 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (2 мл) добавляли ДИЭА (47,19 мг, 365,15 мкмоль, 63,60 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь сразу концентрировали. Затем к остатку добавляли 2 мл ДМФА, и осадок собирали фильтрованием, полученное (осажденное) твердое вещество растирали с EtOH при 20°C в течение 30 мин и собирали фильтрованием. 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-N-спиро[2.3]гексан-5-ил-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (23 мг, 58,46 мкмоль, выход 40,03%, чистота 100%).

[1427] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,42 (br dd, J = 1,7, 3,9 Гц, 1H), 8,79 (dd, J = 1,8, 4,6 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 1,7, 7,8 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 4,6, 7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 5,6, 8,6 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 4H), 0,54 - 0,48 (m, 2H), 0,47 - 0,40 (m, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 394,0 [M+H]⁺, Rt: 1,146 мин.

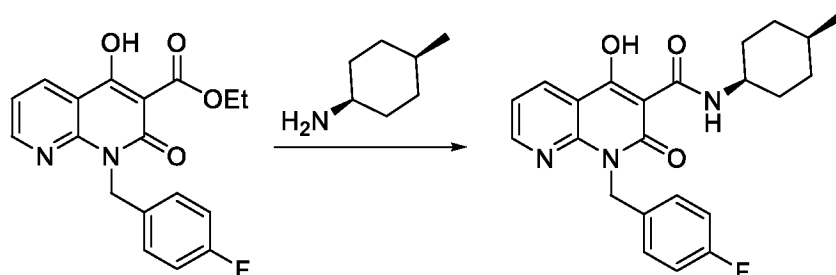
Метод ЖХ-МС

[1428] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45 мин, а затем 95-5%В за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин. Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 143. Синтез 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 143)



[1429] Получение 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1430] К суспензии этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 146,06 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилциклогексанамина (21,86 мг, 146,06 мкмоль, 1 экв., HCl), толуол (2 мл) добавляли ДИЭА (47,19 мг, 365,15 мкмоль, 63,60 мкл, 2,5 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (24 мг, 55,62 мкмоль, выход 38,08%, чистота 94,89%).

[1431] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,45 (br d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 1,6, 4,6 Гц, 1H), 8,49 (dd, J = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 4,6, 7,9 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 5,7, 8,4 Гц, 2H), 7,10 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 5H), 1,22 - 1,08 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 410,1 [M+H]⁺, Rt: 1,201 мин.

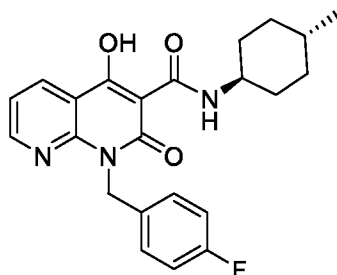
Метод ЖХ-МС

[1432] Градиент составлял 5%В за 0,40 мин и 5-95%В за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%В в течение 0,45мин, а затем 95-5%В за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

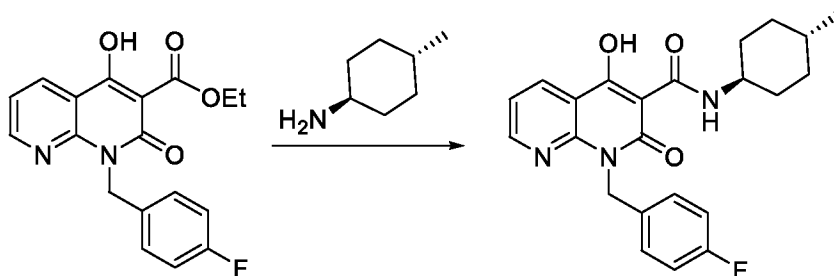
Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5

мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 144. Синтез 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 144)



[1433] Получение 1-(4-фторбензил)-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1434] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (45 мг, 131,46 мкмоль, 1 экв.) и 4-метилциклогексанамина; гидрохлорида (19,67 мг, 131,46 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл), добавляли ДИЭА (42,47 мг, 328,64 мкмоль, 57,24 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 85%-100%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (25 мг, 61,06 мкмоль, выход 46,45%, чистота 100%).

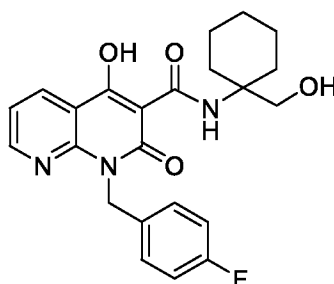
[1435] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,07 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,78 (dd, J = 1,8, 4,7 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 1,9, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 4,6, 7,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (br dd, J = 4,6, 9,0 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,70 (br d, J = 11,1 Гц, 2H), 1,45 - 1,27 (m, 3H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 410,1 [M+H]⁺, Rt: 1,217 мин.

Метод ЖХ-МС

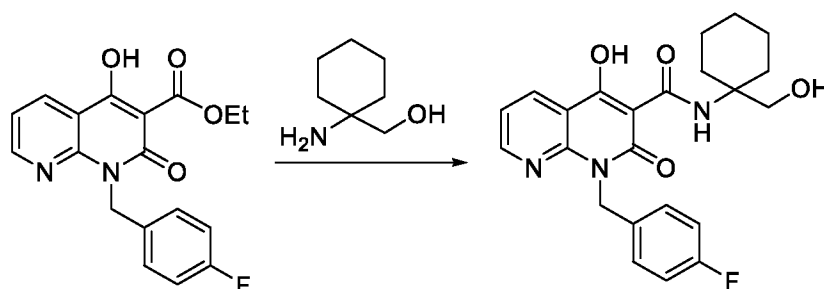
[1436] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была $\text{H}_2\text{O} + 10 \text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 145 – Синтез 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 145)



[1437] Получение 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида



[1438] К раствору этил-1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (40 мг, 116,85 мкмоль, 1 экв.) и (1-аминоциклогексил)метанола (21,29 мг, 128,53 мкмоль, 1,1 экв., HCl) в толуоле (1,5 мл) добавляли ДИЭА (37,75 мг, 292,12 мкмоль, 50,88 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 1,5 часов.

Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток сначала очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 68%-88%, 10 мин) и лиофилизировали. Затем сырой продукт вторично очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA; колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25мм* 10мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 74%-94%, 8 мин) и лиофилизировали с получением 1-[(4-фторфенил)метил]-4-гидрокси-N-[1-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксо-1,8-нафтиридина-3-карбоксамида (8,6 мг, 20,11 мкмоль, выход 17,21%, чистота 99,48%).

[1439] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 10,43 - 10,13 (m, 1H), 8,85 - 8,65 (m, 1H), 8,47 (br d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (br d, J = 4,9 Гц, 2H), 7,09 (br s, 2H), 5,59 (br s,

2H), 4,99 - 4,65 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,53 (br s, 3H), 1,41 (br s, 6H), 1,23 (br s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 426,0 $[M+H]^+$, Rt: 1,066 мин.

Метод ЖХ-МС

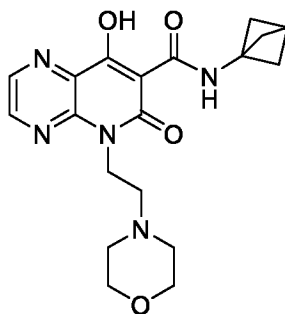
[1440] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

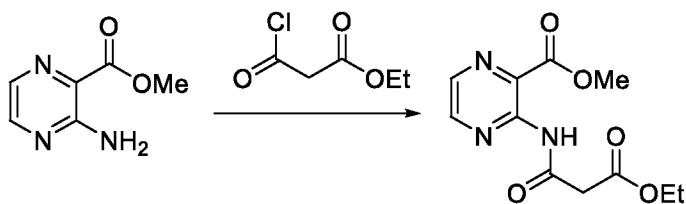
Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5мкм).

Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 146 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиразина-7-карбоксамида (Соединение 146)



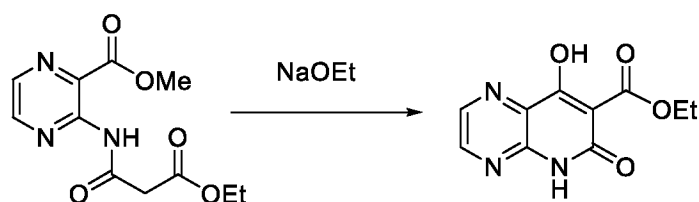
[1441] Стадия 1. Получение метил-3-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]пиразин-2-карбоксилата



[1442] К смеси метил-3-аминопиразин-2-карбоксилата (2 г, 13,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (7,68 г, 50,94 ммоль, 6,39 мл, 3,9 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут, затем по каплям добавляли ДИЭА (5,07 г, 39,18 ммоль, 6,81 мл, 3,0 экв.), после добавления смесь нагревали до 20 °C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Неочищенный продукт метил-3-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]пиразин-2-карбоксилат (5 г, неочищенный) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 268,1 $[M+H]^+$, Rt: 0,701 мин.

[1443] Стадия 2. Получение этил-8-гидрокси-6-оксо-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксилата

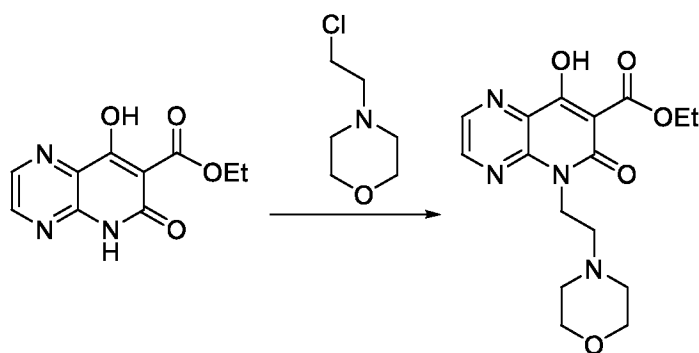


[1444] К смеси метил-3-[(3-этоксипропаноил)амино]пирозин-2-карбоксилата (3,49 г, 13,07 ммоль, 1 экв.) в EtOH (35 мл) добавляли EtONa (3,56 г, 52,28 ммоль, 4 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Нагревали смесь при 80°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем добавляли 5 мл воды для растворения твердого вещества, и реакционная смесь получала прозрачный раствор, затем добавляли около 10 мл 1М раствора HCl, после чего появлялось твердое вещество. Осажденное твердое вещество перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем фильтровали и промывали 20 мл воды, осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Соединение этил-8-гидрокси-6-оксо-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксилата (2,5 г, 10,63 ммоль, выход 81,33%) получали в виде коричневого твердого вещества.

[1445] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 12,31 (br s, 2H), 8,68 (br s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 4,27 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 1,28 (br t, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 236,1 [M+H]⁺, Rt: 0,426 мин.

[1446] Стадия 3. Получение этил-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксопиридо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксилата

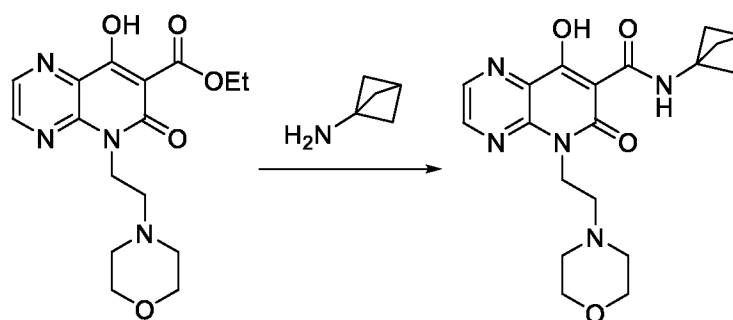


[1447] К смеси этил-8-гидрокси-6-оксо-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксилата (200 мг, 850,36 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,22 г, 6,80 ммоль, 8 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, затем добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (127,23 мг, 850,36 мкмоль, 1 экв.), смесь нагревали до 140°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем фильтровали и промывали 5 мл ДМФА, затем концентрировали, получая остаток. К

остатку добавляли 5 мл ЭА и затем перемешивали при 20°C в течение 30 мин, образовывалось твердое вещество, затем ЭА удаляли при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Соединение этил-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксопиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксилат (130 мг, 373,18 мкмоль, выход 43,89%).

[1448] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,45 (br s, 1H), 4,37 (br t, J = 6,9 Гц, 2H) 4,16 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,47 (m, 4H), 2,65 - 2,53 (m, 6H), 1,24 (br t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 349,1 [M+H]⁺, Rt: 0,633 мин.

[1449] Стадия 4. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-*b*]пиазин-7- карбоксамида



[1450] К смеси этил-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксопиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксилата (130 мг, 373,18 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (31,02 мг, 373,18 мкмоль, 1 экв.) и ДИЭА (120,58 мг, 932,96 мкмоль, 162,51 мкл, 2,5 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия FA, колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-ACN]; B%: 4%-34%, 10 мин) и лиофилизировали с получением желаемого продукта. Соединение N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)-8-гидрокси-5-(2-морфолиноэтил)-6-оксопиридо[2,3-*b*]пиазин-7-карбоксамида (25,4 мг, 65,90 мкмоль, выход 17,66%).

¹H ЯМР (EW28564-42-P1, 400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ = 10,36 (br s, 1H), 8,66 (s, 2H), 4,64 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,71 (br t, J = 4,3 Гц, 4H), 2,74 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,66 (br s, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,23 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 386,1 [M+H]⁺, Rt: 0, 0,667 мин.

Метод ЖХ-МС

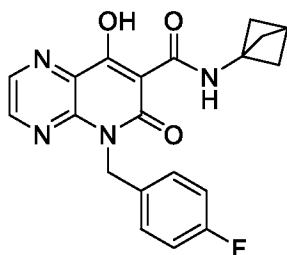
[1451] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45мин, а затем 95-5%B за 0,01мин, скорость потока 0,8мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

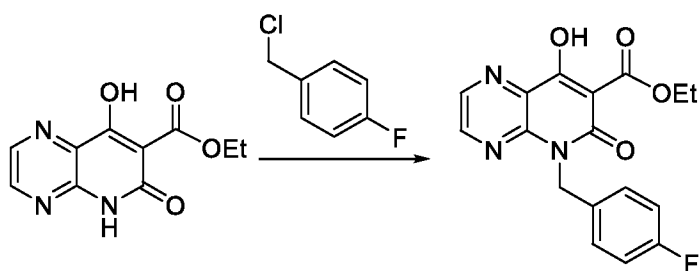
Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5мкм).

Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 147 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4-фторбензил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида (Соединение 147)



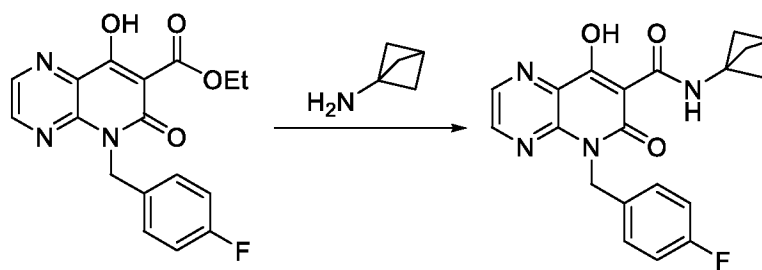
[1452] Стадия 1. Получение этил-5-[(4-фторфенил)метил]-8-гидрокси-6-оксопиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксилата



[1453] К смеси этил-8-гидрокси-6-оксо-5H-пиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксилата (500 мг, 2,13 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (4,16 г, 12,76 ммоль, 6 экв.) одной порцией при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь нагревали до 50°C и перемешивали при 50°C в течение 15 мин, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-фторбензол (368,82 мг, 2,55 ммоль, 304,81 мкл, 1,2 экв.), смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, затем реакцию смесь фильтровали и промывали 10 мл ДМФА, осадок на фильтре растворяли в 5 мл воды и добавляли 10 мл 1М раствора HCl для доведения pH до 3, появлялось твердое вещество, затем его фильтровали и промывали 10 мл воды, осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Соединение этил-5-[(4-фторфенил)метил]-8-гидрокси-6-оксопиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксилат (480 мг, 1,40 ммоль, выход 65,77%) получали в виде серого твердого вещества.

[1454] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 12,74 - 12,31 (m, 1H), 8,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (t, J = 4,5, 9,0 Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 344,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 0,993 мин.

[1455] Стадия 2. Получение N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4-фторбензил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-7-карбоксамида



[1456] К раствору этил-5-[(4-фторфенил)метил]-8-гидрокси-6-оксопиродо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксилата (200 мг, 582,57 мкмоль, 1 экв.) и бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (83,60 мг, 699,08 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (5 мл) добавляли ДИЭА (188,23 мг, 1,46 ммоль, 253,68 мкл, 2,5 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 2 часов. Реакционную смесь сразу концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 мм*3 мкм; подвижная фаза: [условие FA; вода (0,225% FA)-ACN]; В%: 58%-88%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-5-(4-фторбензил)-8-гидрокси-6-оксо-5,6-дигидропиродо[2,3-*b*]пирозин-7-карбоксамид (28 мг, 69,26 мкмоль, выход 47,42%, чистота 97,31%).

[1457] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,48 (br s, 1H), 8,78 (br d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,48 (dd, *J* = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, *J* = 4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 5,6, 8,6 Гц, 2H), 7,08 (t, *J* = 8,9 Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,24 (s, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): *m/z* 381,0 [M+H]⁺, Rt: 1,031 мин.

Метод ЖХ-МС

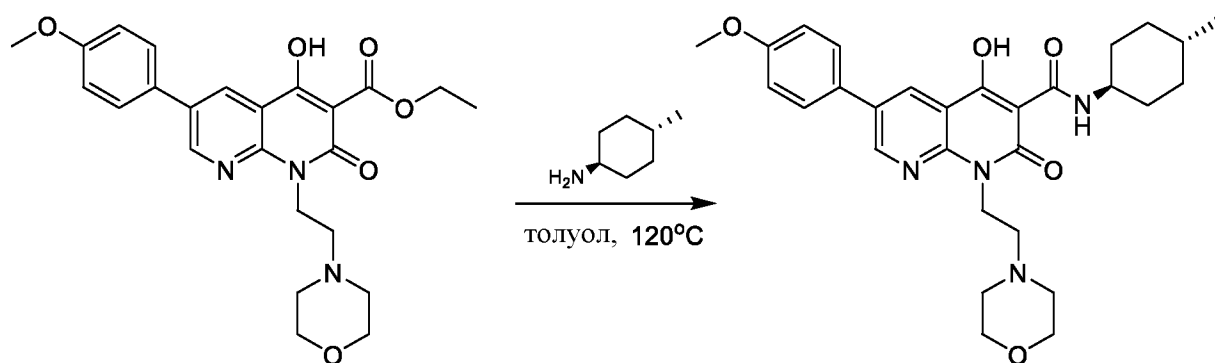
[1458] Градиент составлял 5%B за 0,40 мин и 5-95%B за 0,40-3,40 мин, удерживание на 95%B в течение 0,45 мин, а затем 95-5%B за 0,01 мин, скорость потока 0,8 мл/мин.

Подвижной фазой А была H₂O+10 mM NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил.

Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм).

Методы обнаружения - диодная матрица (DAD), а также положительная ионизация электрораспылением.

Пример 148. Синтез 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 148)



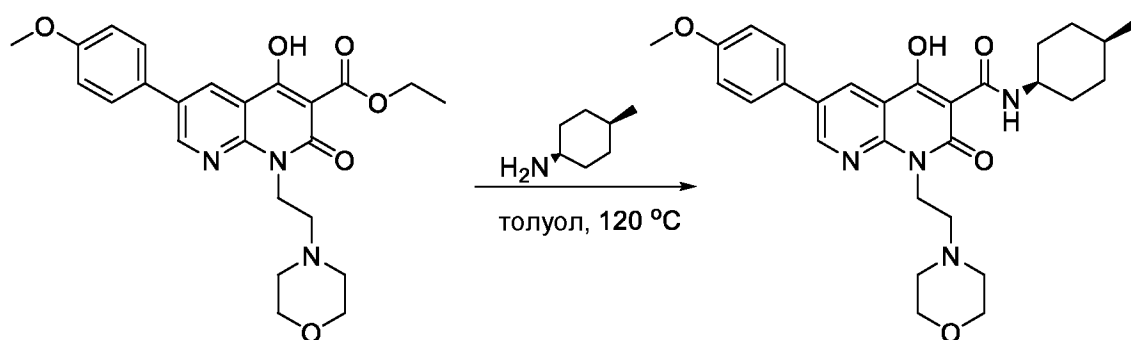
[1459] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 110,26 мкмоль, 1 экв.), транс-4-метилциклогексанамина (19,80 мг, 132,31 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (19,95 мг, 154,36 мкмоль, 26,89 мкл, 1,4 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растирали в MeOH (5 мл) и фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (2 мл) и сушили.

Твердое вещество растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем подкисляли до pH 2, добавляя по каплям 12 М соляную кислоту. Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (33,0 мг, 62,94 мкмоль).

[1460] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,74 - 13,52 (m, 1H), 9,98 - 9,80 (m, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,04 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,40 (br t, J = 12,2 Гц, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 4H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 3H), 1,17 - 1,06 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 521,2 [M+H]⁺, Rt: 2,582 мин.

[1461] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 149. Синтез 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 149)

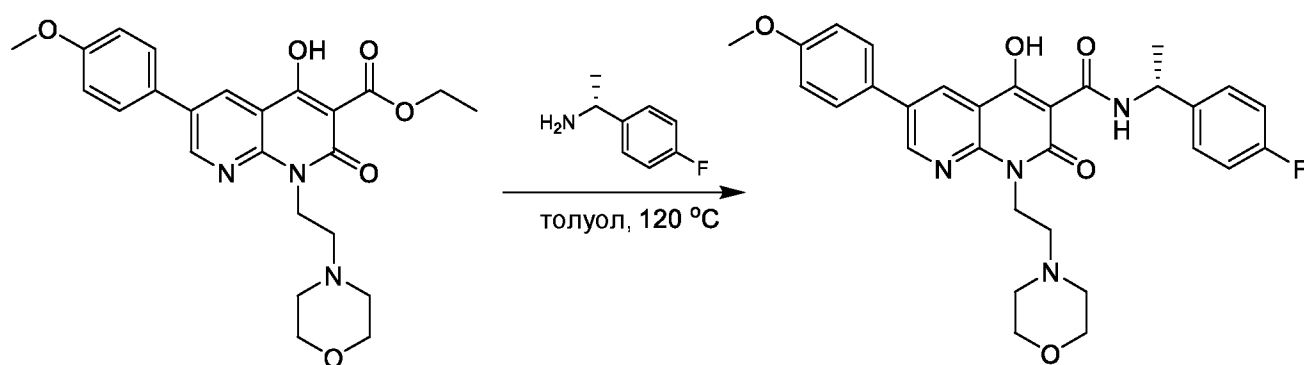


[1462] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 220,51 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (34,20 мг, 264,62 мкмоль, 46,09 мкл, 1,2 экв.) и 4-метилциклогексанамин (39,60 мг, 264,62 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 75%-95 %, 10 мин) с получением 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1S,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (40,2 мг, 77,22 мкмоль).

[1463] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,69 - 13,47 (m, 1H), 10,26 (br d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,06 (br s, 2H), 4,57 - 4,30 (m, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,03 (br d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 - 3,53 (m, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,21 - 2,98 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 5H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 521,2 [M+H]⁺, Rt: 2,589 мин.

[1464] ЖХ/МС (градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomenex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 150. Синтез (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 150)

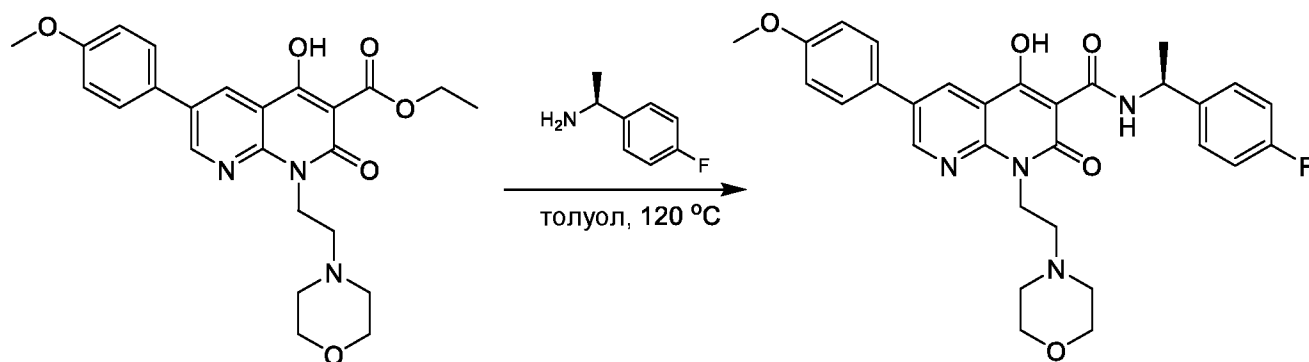


[1465] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 110,26 мкмоль, 1 экв.), (1R)-1-(4-фторфенил)этанамин (18,41 мг, 132,31 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли ДИЭА (1,42 мг, 11,03 мкмоль, 1,92 мкл, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток растирали в MeOH (5 мл) и сушили. Твердое вещество растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем подкисляли до pH 2, добавляя по каплям 12 М соляную кислоту. Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (34,8 мг, 63,67 мкм).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,73 - 13,53 (m, 1H), 10,37 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,38 (dd, J = 5,4, 8,5 Гц, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 4H), 5,25 (quin, J = 7,3 Гц, 1H), 5,05 (br t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,40 (br t, J = 12,1 Гц, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 1,63 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 547,2 [M+H]⁺, Rt: 2,455 мин.

ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 151. Синтез (R)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 151)

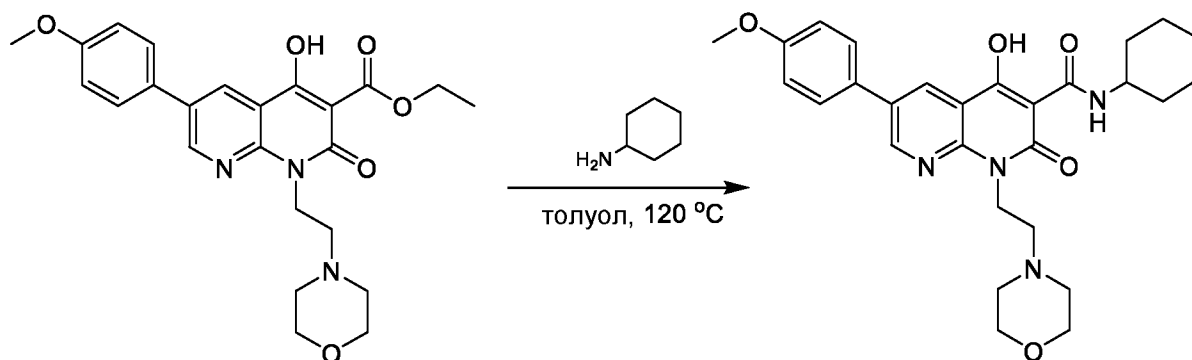


[1466] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 110,26 мкмоль, 1 экв.), (1S)-1-(4-фторфенил)этанамин (18,41 мг, 132,31 мкмоль, 1,2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли ДИЭА (1,42 мг, 11,03 мкмоль, 1,92 мкл, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток растирали в MeOH (5 мл), затем фильтровали и сушили. Твердое вещество растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем подкисляли до pH 2, добавляя по каплям 12 М соляную кислоту. Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением (S)-N-(1-(4-фторфенил)этил)-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (34,5 мг, 63,12 мкмоль).

[1467] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 13,69 - 13,51 (m, 1H), 10,37 (br d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,90 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,38 (dd, J = 5,4, 8,5 Гц, 2H), 7,13 - 7,00 (m, 4H), 5,25 (quin, J = 7,1 Гц, 1H), 5,05 (br t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,40 (br t, J = 12,2 Гц, 2H), 4,02 (br d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (br d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,40 (br d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,07 (br d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,63 (d, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 547,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,464 мин.

[1468] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 152. Синтез N-циклогексил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 152)

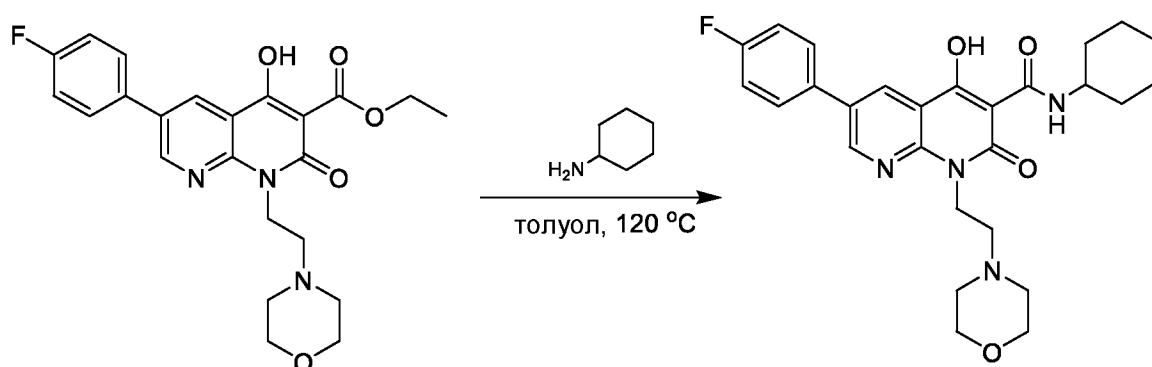


[1469] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 110,26 мкмоль, 1 экв.), циклогексанамина (12,03 мг, 121,28 мкмоль, 13,88 мкл, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (1,42 мг, 11,03 мкмоль, 1,92 мкл, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток растирали в MeOH (5 мл) и сушили. Твердое вещество растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем подкисляли до pH 2, добавляя по каплям 12 М соляную кислоту. Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением N-циклогексил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (30 мг, 59,22 мкмоль).

[1470] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 13,75 - 13,41 (m, 1H), 10,20 - 9,72 (m, 1H), 9,02 - 8,77 (m, 1H), 8,70 - 8,54 (m, 1H), 7,59 (br d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,11 - 6,87 (m, 2H), 5,12 - 4,94 (m, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 4,13 - 3,93 (m, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,17 - 3,00 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 4H), 1,36 - 1,27 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 2,479 мин.

[1471] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 153. Синтез N-циклогексил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 153)

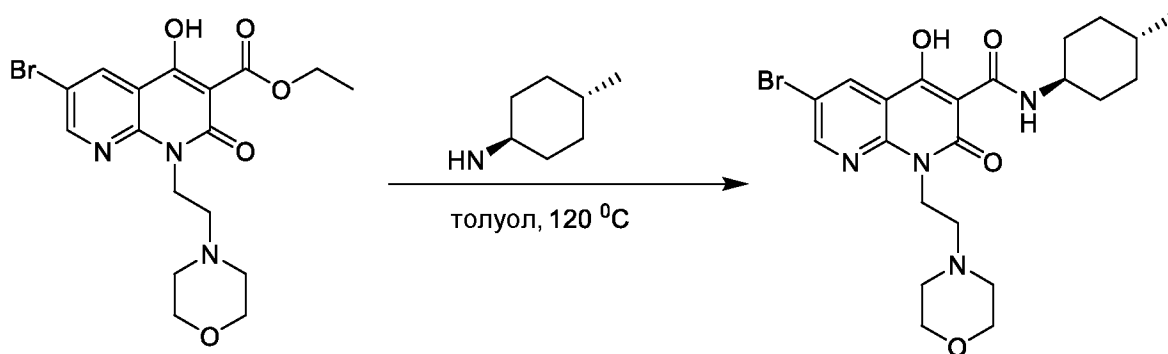


[1472] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (60 мг, 135,92 мкмоль, 1 экв.), циклогексанамина (14,83 мг, 149,51 мкмоль, 17,11 мкл, 1,1 экв.) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (1,76 мг, 13,59 мкмоль, 2,37 мкл, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток растирали в MeOH (5 мл) и сушили. Твердое вещество растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем подкисляли до pH 2, добавляя по каплям 12 М соляную кислоту. Смесь концентрировали и лиофилизировали с получением N-циклогексил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамиды (57 мг, 107,34 мкмоль, HCl).

[1473] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,81 - 13,21 (m, 1H), 10,16 - 9,57 (m, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,05 (br t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 4,06 - 3,88 (m, 3H), 3,80 - 3,63 (m, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,18 - 2,94 (m, 2H), 2,02 (br d, J = 9,8 Гц, 2H), 1,80 (br dd, J = 4,5, 9,3 Гц, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 4H), 1,34 - 1,26 (m, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 495,1 [M+H]⁺, Rt: 2,513 мин.

[1474] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 154. Синтез 6-бром-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамиды (Соединение 154)

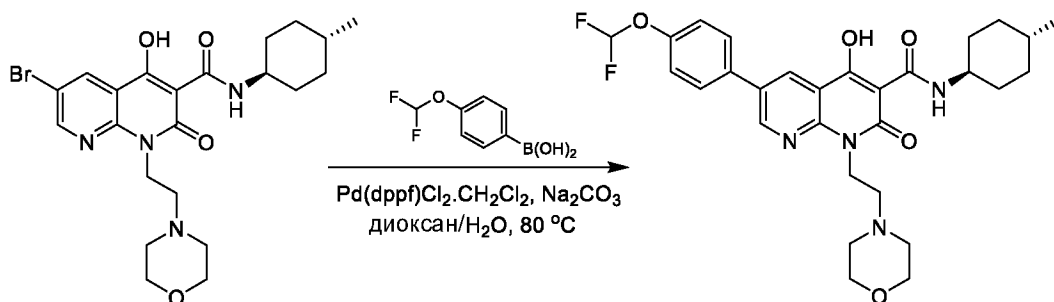


[1475] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 703,79 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (3 мл) добавляли ДИЭА (181,92 мг, 1,41 ммоль, 245,17 мкл, 2 экв.) и 4-метилциклогексанамина (126,40 мг, 844,55 мкмоль, 1,2 экв., HCl). Перемешивали смесь при 110°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, получая 6-бром-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (300 мг, 608,03 мкмоль), который использовали без дополнительной очистки.

[1476] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 493,2, 495,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,656 мин.

[1477] ЖХ/МС (градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF_3CO_2H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF_3CO_2H в CH_3CN . Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomenex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 155. Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 155)

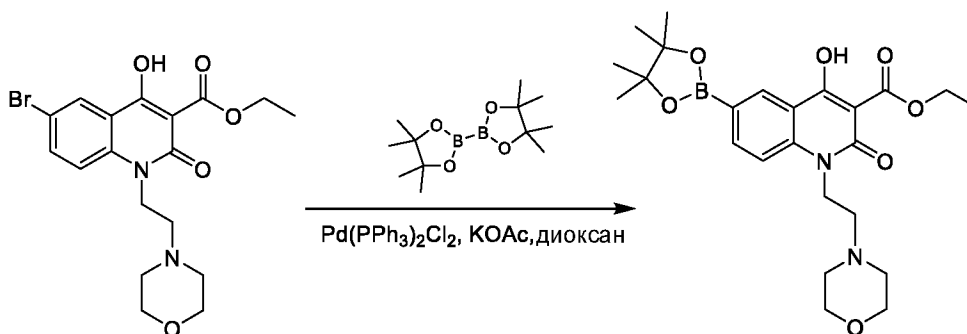


[1478] К смеси 6-бром-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (100 мг, 202,68 мкмоль, 1 экв.), [4-(дифторметокси)фенил]бороновой кислоты (26,66 мг, 141,87 мкмоль, 0,7 экв.), Na₂CO₃ (32,22 мг, 304,02 мкмоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16,55 мг, 20,27 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с получением 6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (33,5 мг, 57,12 мкмоль).

[1479] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,84 - 13,11 (m, 1H), 10,00 - 9,70 (m, 1H), 9,05 - 8,77 (m, 1H), 8,65 (br s, 1H), 7,76 - 7,53 (m, 2H), 7,28 (br d, J = 2,5 Гц, 2H), 6,79 - 6,38 (m, 1H), 5,22 - 4,66 (m, 2H), 4,61 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 3,64 (m, 5H), 3,61 - 3,27 (m, 2H), 3,23 - 2,84 (m, 2H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,81 (br d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 3H), 1,17 - 1,07 (m, 2H), 0,94 (d, J = 6,3 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 557,1 [M+H]⁺, Rt: 2,668 мин.

[1480] ЖХ/МС (градиент составлял 0-80% В за 3,4 мин, 80-100% В за 0,45 мин, 100-0% В за 0,01 мин, а затем удерживался на уровне 0% В в течение 0,65 мин (скорость потока 0,6 мл/мин). Подвижная фаза А представляла собой 0,0375% CF₃CO₂H в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% CF₃CO₂H в CH₃CN. Колонка, используемая для хроматографии, представляла собой колонку 2,0×50 мм phenomenex Luna-C18 (частицы 5 мкм). Методами обнаружения являются диодная матрица (DAD) и обнаружение по рассеянию света при испарении (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением (MS).

Пример 156 – Синтез этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (Соединение 156)



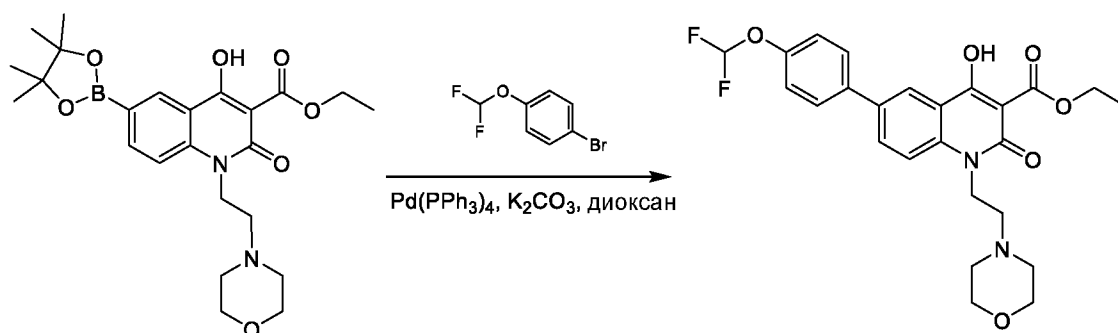
[1481] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (500 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.), BPD (2,99 г, 11,76 ммоль, 10

экв.), ацетата калия (346,16 мг, 3,53 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (82,52 мг, 117,57 мкмоль, 0,1 экв) при 20°C, смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и фильтровали, фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (условия NH_4HCO_3), получая этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилат (350 мг, 741,00 мкмоль).

[1482] ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t : 1,411 мин.

[1483] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин) и удерживание на уровне 95% В в течение 0,5 мин, 95-5% В (3,50 -3,51 мин), с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,01-4,30 мин).

Пример 157 – Синтез этил-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилата (Соединение 157)

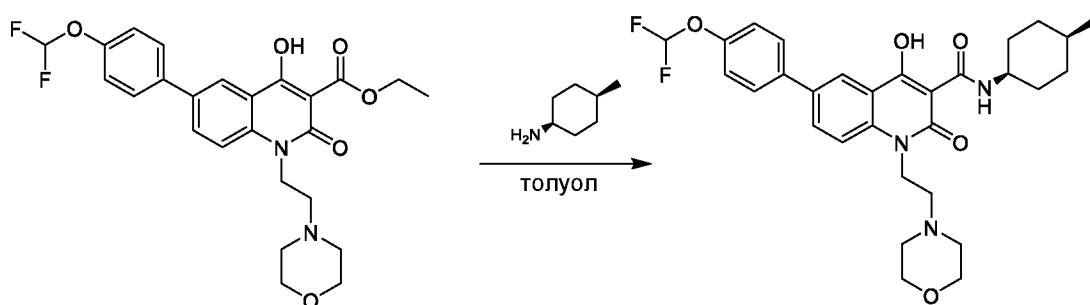


[1484] К раствору этил-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилата (300 мг, 635,14 мкмоль, 1 экв.), 1-бром-4-(дифторметокси)бензола (141,65 мг, 635,14 мкмоль, 86,90 мкл, 1,0 экв.), K_2CO_3 (175,56 мг, 1,27 ммоль, 2 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл), добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (73,39 мг, 63,51 мкмоль, 0,1 экв) в атмосфере N_2 при 20°C, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В% : 20%-50%, 8 мин) с получением этил-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилата (70 мг, 143,30 мкмоль).

[1485] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,38 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,79 - 6,33 (m, 1H), 4,54 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 2,72 - 2,60 (m, 6H), 1,50 (t, J = 7,1 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,569 мин.

[1486] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 158 – Синтез 6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (Соединение 158)



[1487] К раствору этил-6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (58 мг, 118,74 мкмоль, 1 экв.), цис-4-метилциклогексанамина (23,10 мг, 154,36 мкмоль, 1,3 экв., HCl) в толуоле (2 мл) добавляли ДИЭА (23,02 мг, 178,10 мкмоль, 31,02 мкл, 1,5 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, остаток растирали в MeOH (5 мл), смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH и сушили, получая 6-(4-(дифторметокси)фенил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (27 мг, 47,96 мкмоль).

[1488] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 14,07 - 13,68 (m, 1H), 10,25 (br d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24 (br d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,79 - 6,24 (m, 1H), 4,98 (br d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,38 - 4,21 (m, 3H), 4,08 (br d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,59 (br d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 1,84 (br dd,

$J = 4,6, 8,8$ Гц, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 5H), 1,29 (br d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

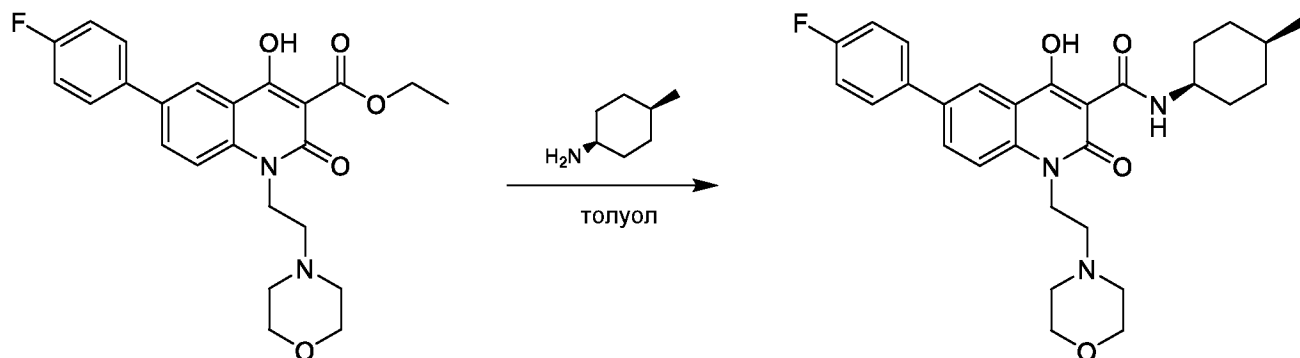
ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 556,2 $[M+H]^+$, Rt: 2,653 мин.

[1489] ЖХ/МС (Для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм.

Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,3 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95-95% В (3,00-3,50 мин), 5% В за 3,51 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 0,8 мл/мин.

Пример 159 – Синтез 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (Соединение 159)

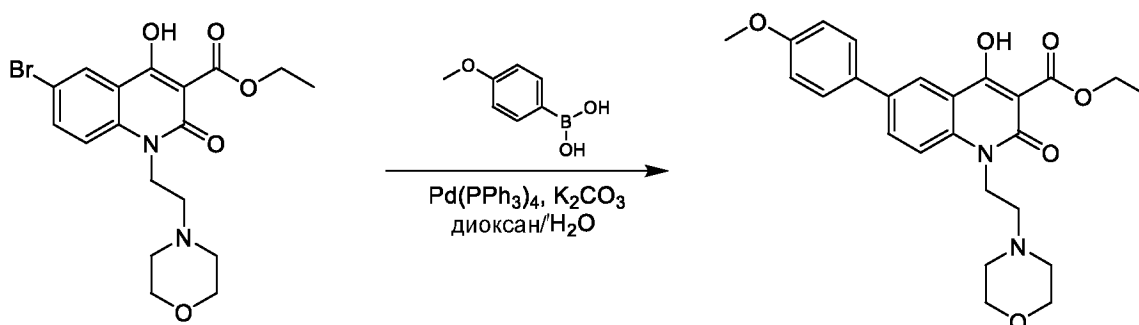


[1490] К раствору этил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (100 мг, 227,03 мкмоль, 1 экв.), цис-4-метилциклогексанамина (40,77 мг, 272,44 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл), добавляли ДИЭА (41,08 мг, 317,85 мкмоль, 55,36 мкл, 1,4 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с получением 6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (31,6 мг, 61,57 мкмоль).

[1491] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 14,00 - 13,56$ (m, 1H), 10,38 - 10,14 (m, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,23 (br d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (br d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 5,3, 8,6$ Гц, 2H), 7,17 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,97 (br d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 4,41 - 4,18 (m, 3H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,60 (br d, $J = 11,0$ Гц, 2H), 3,26 (br s, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 5H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 508,2 $[M+H]^+$, Rt: 2,613 мин.

[1492] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 160. Синтез этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (Соединение 160)

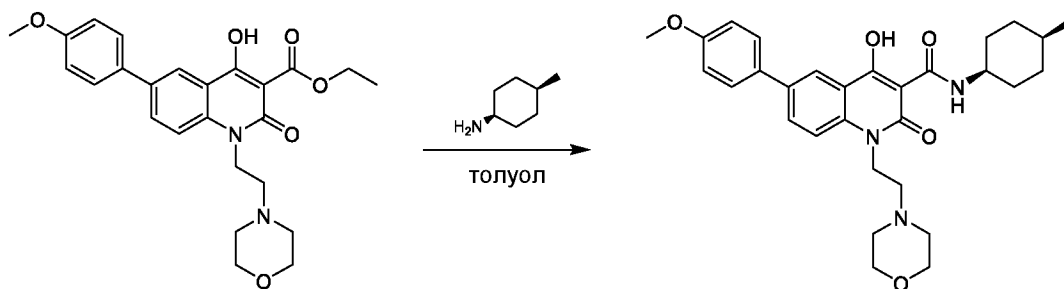


[1493] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (600 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.), (4-метоксифенил)бороновой кислоты (257,26 мг, 1,69 ммоль, 1,2 экв.), K₂CO₃ (584,98 мг, 4,23 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл), добавляли Pd(PPh₃)₄ (163,03 мг, 141,09 мкмоль, 0,1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь упаривали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 7 мин) с получением этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (200 мг, 441,99 мкмоль).

[1494] ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 453,2 [M+H]⁺, Rt: 1,521 мин.

[1495] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,5 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95% В (3,00-3,50 мин), 95-5% В (3,50-4,00 мин) и удерживание при 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 161 – Синтез 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (Соединение 161)

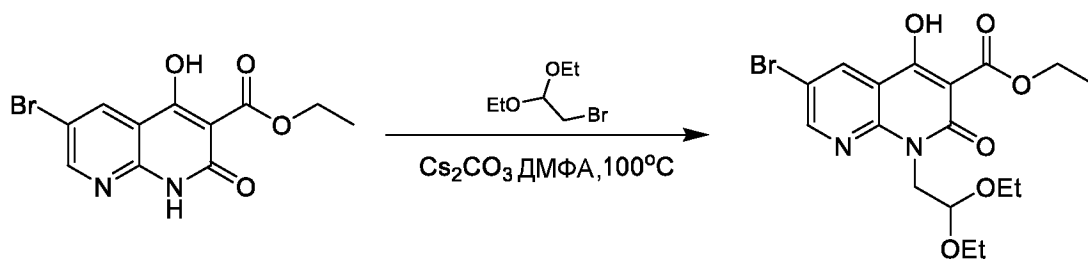


[1496] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксилата (80 мг, 176,80 мкмоль, 1,08 экв.), цис-4-метилциклогексанамина (29,38 мг, 196,34 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в толуоле (1 мл) добавляли ДИЭА (52,86 мг, 409,03 мкмоль, 71,24 мкл, 2,5 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь упаривали, остаток растирали в MeOH (5 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH и сушили с получением 4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-N-((1s,4S)-4-метилциклогексил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамида (32,4 мг, 61,67 мкмоль).

[1497] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,99 - 13,73 (m, 1H), 10,28 (br d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (br d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,06 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,61 (br d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,02 (br d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,05 - 4,86 (m, 2H), 4,41 - 4,19 (m, 3H), 4,07 (br d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 1,84 (br dd, J = 5,1, 8,9 Гц, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 5H), 1,33 - 1,25 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР-): m/z 520,2 [M+H]⁺, Rt: 2,597 мин.

[1498] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 162. Синтез этил-6-бром-1-(2,2-диэтоксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 162)



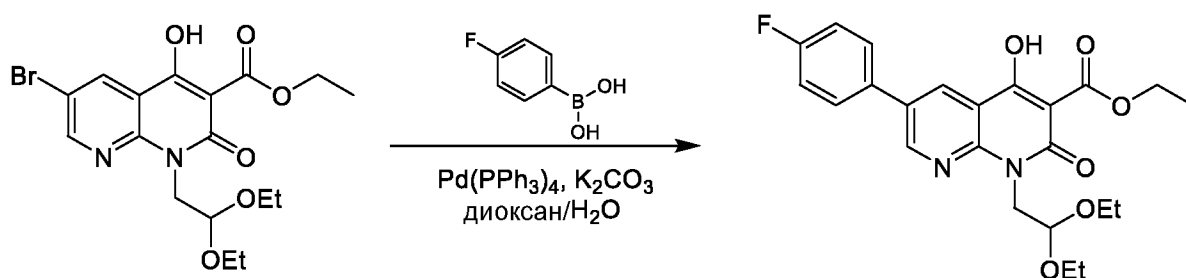
[1499] К раствору этил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 958,15 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 2-бром-1,1-диэтоксигетан (377,64 мг, 1,92 ммоль, 288,28 мкл, 2 экв.), Cs_2CO_3 (3,12 г, 9,58 ммоль, 10 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. Два дополнительных флакона составляли, как описано выше. Все три реакционные смеси объединяли для очистки. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters X bridge ВЕН С18 100*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50–80%, 8 мин) с получением этил-6-бром-1-(2,2-диэтоксигетил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (570 мг, 1,33 ммоль).

[1500] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8,71 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 5,04 (br t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,65 (br d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,53 (q, J = 6,9 Гц, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 1,48 (br t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,08 (br t, J = 6,9 Гц, 6H).

[1501] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 430,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,502 мин.

[1502] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,5 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95% В (3,00-3,50 мин), 95-5% В (3,50-4,00 мин) и удерживание при 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 163. Синтез этил-1-(2,2-диэтоксигетил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 163)

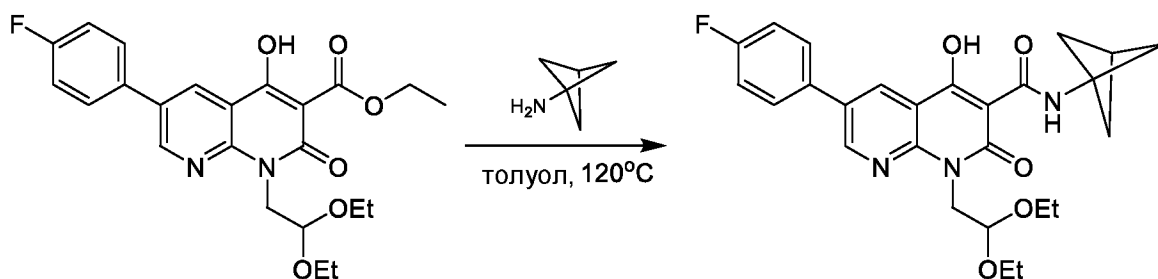


[1503] К раствору этил-6-бром-1-(2,2-диэтоксиэтил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (550 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.), (4-фторфенил)бороновой кислоты (215,13 мг, 1,54 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₂CO₃ (531,24 мг, 3,84 ммоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (148,06 мг, 128,13 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂ при 20°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 15–35%, 8 мин) с получением этил-1-(2,2-диэтоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 674,99 мкмоль).

[1504] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 14,54 - 14,01 (m, 1H), 8,91 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,11 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,55 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 3,79 (qd, J = 7,1, 9,4 Гц, 2H), 3,52 (qd, J = 7,0, 9,4 Гц, 2H), 1,50 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,09 (t, J = 7,1 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 445,2[M+H]⁺, Rt: 1,640 мин.

[1505] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,5 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95% В (3,00-3,50 мин), 95-5% В (3,50-4,00 мин) и удерживание при 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 164 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2,2-диэтоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 164)



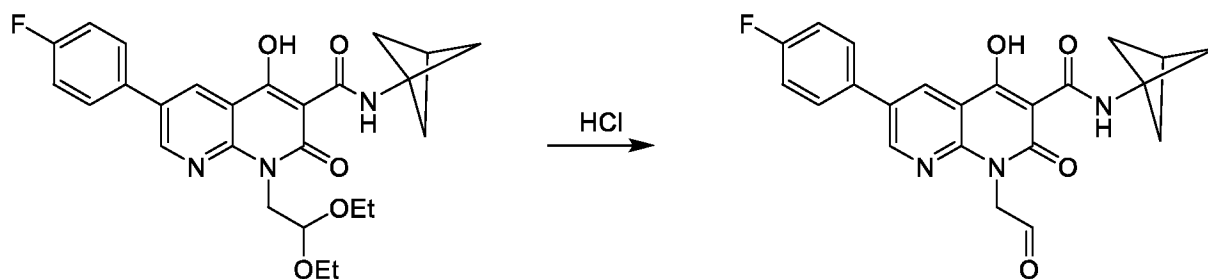
[1506] К раствору этил-1-(2,2-диэтоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (257 мг, 578,24 мкмоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (89,90 мг, 751,71 мкмоль, 1,3 экв., HCl), ДИЭА (112,10 мг, 867,36 мкмоль, 151,08 мкмл, 1,5 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при

120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2,2-диэтоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (250 мг, неочищенный).

[1507] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 482,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,203 мин.

[1508] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм, (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00-1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81-2,00 мин).

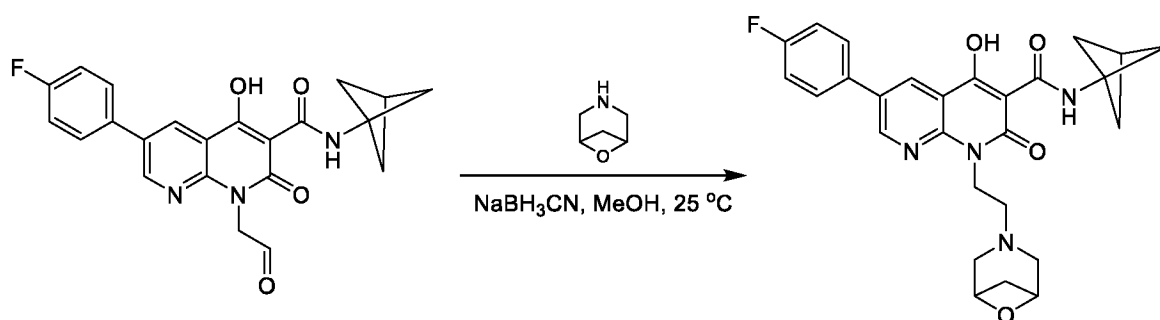
Пример 164А – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-оксоэтил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 164А)



[1509] К раствору N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2,2-диэтоксиэтил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (220 мг, 456,89 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли HCl (2 М, 4,57 мл, 20 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали, получая N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-оксоэтил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (250 мг, неочищенный).

[1510] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10,38 (br s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 5,4, 8,8 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,16 (s, 6H).

Пример 165 – Синтез 1-(2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 165)

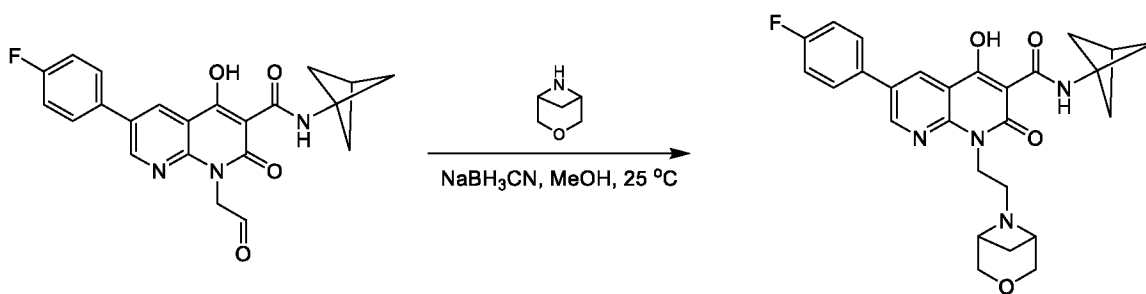


[1511] К раствору N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-оксоэтил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (30 мг, 73,64 мкмоль, 1 экв.), 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана (10,98 мг, 81,00 мкмоль, 1,1 экв., HCl) в MeOH (5 мл) добавляли NaOAc (18,12 мг, 220,92 мкмоль, 3 экв.), чтобы довести pH до 7. Затем добавляли NaBH₃CN (13,88 мг, 220,92 мкмоль, 3 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 100*25 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин) с получением 1-(2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (11 мг, 21,91 мкмоль).

[1512] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 13,54 - 13,35 (m, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,90 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,62 (br dd, J = 5,3, 8,1 Гц, 2H), 7,22 (br t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,11 (br s, 2H), 4,69 (br d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,55 (br s, 4H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,05 (br d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,24 (s, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 491,1[M+H]⁺, Rt: 2,447 мин.

[1513] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,00 мин, удерживание 95% В в течение 1,00 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле. Для хроматографии использовали колонку Kinetex C18 50*2,1 мм (частицы 5 мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 166 – Синтез 1-(2-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 166)

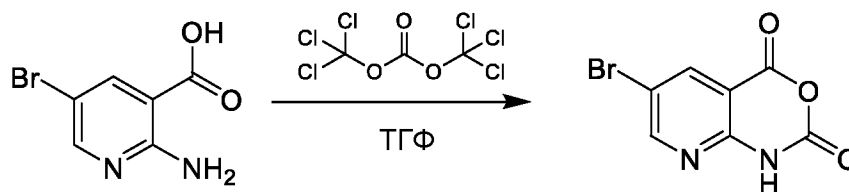


[1514] К раствору N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-оксоэтил)-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (30 мг, 73,64 мкмоль, 1 экв.), 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептана (11,98 мг, 88,37 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в MeOH (2 мл) добавляли NaOAc (18,12 мг, 220,92 мкмоль, 3 экв.), чтобы довести pH до 7. NaBH₃CN (13,88 мг, 220,92 мкмоль, 3 экв.), смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B°: 60%-90%, 10 мин) с получением 1-(2-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептана)-6-ил)этил)-N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (6,7 мг, 13,52 мкмоль).

[1515] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 10,52 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,64 - 4,51 (m, 2H), 4,34 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 3,74 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,66 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 491,2[M+H]⁺, Rt: 2,267 мин.

[1516] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,40 мин, 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 0,8 мл/мин Подвижной фазой А была H₂O+10мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

Пример 167 – Синтез 6-бром-2Н-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (Соединение 167)

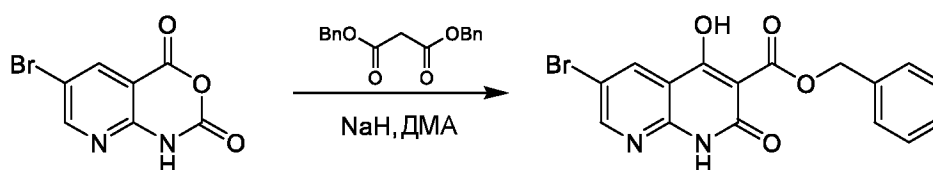


[1517] К раствору 2-амино-5-бромникотиновой кислоты (1,2 г, 5,53 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (3,61 г, 12,16 ммоль, 2,2 экв.) в ТГФ (15 мл) при 25°C смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше. Смеси объединяли и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 6-бром-2H-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4(1H)-диона (5 г, неочищенный).

[1518] ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 242,7, 240,7 $[M-H]^-$, Rt: 0,807 мин.

[1519] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой отрицательную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,05 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,24 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 168. Синтез бензил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 168)



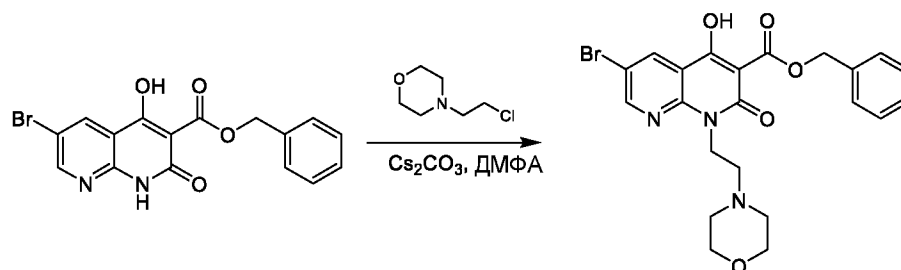
[1520] К раствору NaH (790,00 мг, 19,75 ммоль, чистота 60%, 2 экв.) в ДМА (10 мл) добавляли дибензилпропандиоат (5,62 г, 19,75 ммоль, 2 экв.), а затем добавляли раствор 6-бром-1H-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-диона (2,4 г, 9,88 ммоль, 1 экв.) в ДМА (10 мл) при 20°C, смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду и подкисляли, добавляя по каплям 2 н. соляную кислоту до pH 3. Затем фильтровали и осадок на фильтре сушили, чтобы получить бензил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (3 г, неочищенный).

[1521] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 12,15 - 11,96 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,48 (br d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 5,32 (s, 2H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 375,0, 377,0 $[M+H]^+$, Rt: 0,836 мин.

[1522] ЖХ/МС (Для хроматографии использовали колонку Luna-C18 2,0*30 мм, (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле

для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

Пример 169 – Синтез бензил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 169)

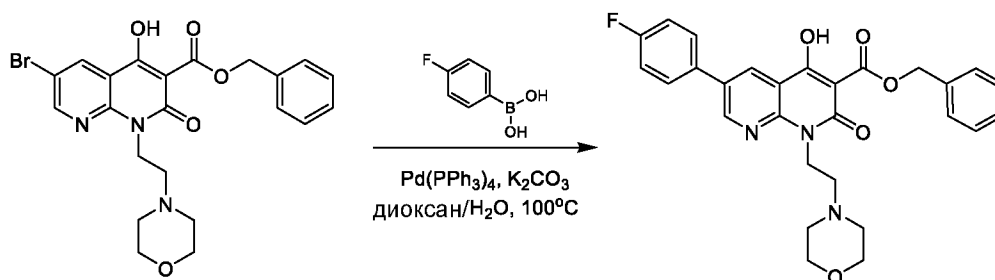


[1523] К раствору бензил-6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (1,3 г, 3,47 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин (709,25 мг, 3,81 ммоль, 1,1 экв., HCl), Cs₂CO₃ (9,03 г, 27,72 ммоль, 8 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3мм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 10%-30%, 8 мин) с получением бензил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (1,6 г, 3,28 ммоль).

[1524] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 488,0, 490,0 [M+H]⁺, Rt: 0,989 мин.

[1525] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,05 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,24 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 170. Синтез бензил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 170)

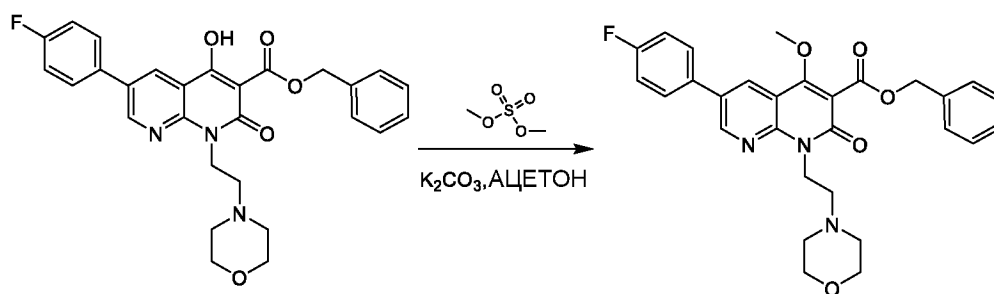


[1526] К раствору бензил-6-бром-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (800 мг, 1,64 ммоль, 1 экв.), (4-фторфенил)бороновой кислоты (229,22 мг, 1,64 ммоль, 1 экв.) в диоксане (8 мл) и H₂O (0,8 мл) добавляли K₂CO₃ (452,84 мг, 3,28 ммоль, 2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (189,31 мг, 163,82 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂ при 20°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и растворяли в ДМФА, затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18 (250*50 мм*10 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-40%, 10 мин) с получением бензил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (350 мг, 695,11 мкмоль).

[1527] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,84 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,49 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 5,6, 8,4 Гц, 2H), 7,48 (br d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,61 - 4,53 (m, 2H), 3,73 (br s, 4H), 3,17 - 3,06 (m, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 504,1 [M+H]⁺, Rt: 1,437 мин.

[1528] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,5 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95% В (3,00-3,50 мин), 95-5% В (3,50-4,00 мин) и удерживание при 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 171. Синтез бензил-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 171)

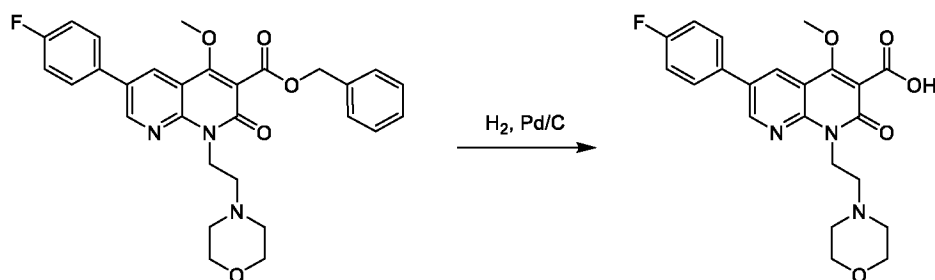


[1529] К раствору бензил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 198,60 мкмоль, 1 экв.), диметилсульфата (27,55 мг, 218,46 мкмоль, 20,72 мкл, 1,1 экв.) в ацетоне (8 мл) добавляли K_2CO_3 (54,90 мг, 397,20 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 55°C в течение 12 часов. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше. Объединенную смесь выливали в воду (40 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (высота колонки: силикагель, петролейный эфир: этилацетат=1:2) с получением бензил-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (80 мг, 154,58 мкмоль).

[1530] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 1,6, 7,9 Гц, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 - 3,66 (m, 4H), 2,91 - 2,58 (m, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 518,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,359 мин.

[1531] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,05 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,24 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 172. Синтез 6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Соединение 172)

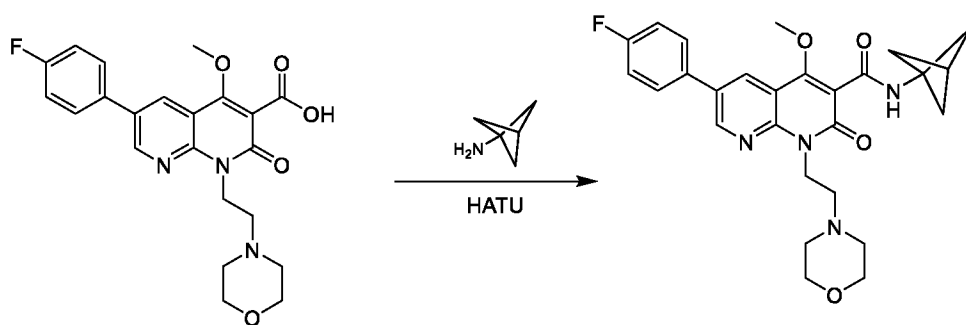


[1532] К смеси Pd/C (10 мг, 135,25 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бензил-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (70 мг, 135,25 мкмоль, 1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм (103 кПа)). Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, получая 6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (45 мг, неочищенная).

[1533] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,89 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 8,5 Гц, 2H), 7,34 (br t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,48 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 2,57 - 2,51 (m, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 428,2 [M+H]⁺, Rt: 0,677 мин.

ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм, (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

Пример 173 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 173)



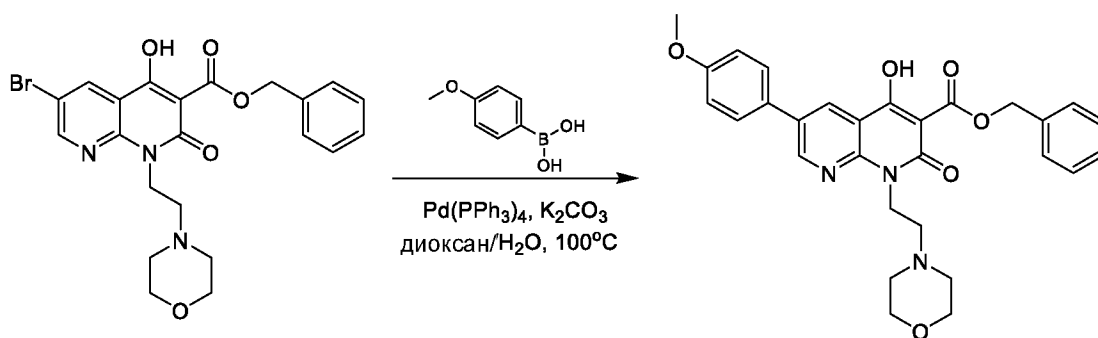
[1534] К раствору 6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (38 мг, 88,90 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,3 мл) добавляли HATU (67,61 мг, 177,81 мкмоль, 2 экв.) и ДИЭА (45,96 мг, 355,62 мкмоль, 61,94 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, к смеси добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (13,82 мг, 115,58 мкмоль, 1,3 экв, HCl), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30%-60%, 8 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(4-фторфенил)-4-метокси-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (12,1 мг, 24,57 мкмоль).

[1535] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,68 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,68 - 3,63 (m, 4H), 2,73 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,63 (br d, J = 3,9 Гц, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,20 (s, 6H).

[1536] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 493,2 [M+H]⁺, Rt: 2,911 мин.

[1537] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм, (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00-1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81-2,00 мин).

Пример 174. Синтез бензил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 174)

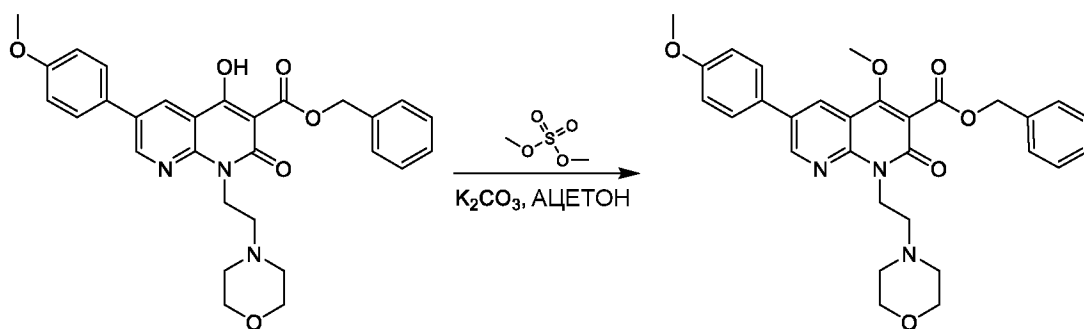


[1538] К раствору бензил-6-бром-4-гидроксид-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (760 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.), (4-метоксифенил)бороновой кислоты (236,49 мг, 1,56 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (430,20 мг, 3,11 ммоль, 2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (179,84 мг, 155,63 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂ при 20°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и растворяли в ДМФА, затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18 (250*50 мм*10 мкм); подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%- 40%, 10 мин) с получением бензил-4-гидроксид-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 581,90 мкмоль).

[1539] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,83 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,56 (br t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (br s, 4H), 3,12 - 3,02 (m, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 516,1 [M+H]⁺, Rt: 1,397 мин.

[1540] ЖХ/МС (Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,5 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), 95% В (3,00-3,50 мин), 95-5% В (3,50-4,00 мин) и удерживание при 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 175. Синтез бензил-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 175)

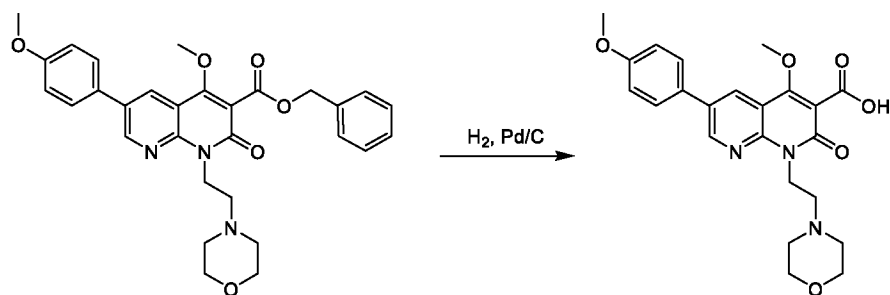


[1541] К раствору бензил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (100 мг, 193,97 мкмоль, 1 экв.), диметилсульфата (26,91 мг, 213,36 мкмоль, 20,23 мкл, 1,1 экв.) в ацетоне (3 мл) добавляли K_2CO_3 (53,62 мг, 387,93 мкмоль, 2 экв.) при 20°C. Перемешивали смесь при 55°C в течение 12 часов. Одну дополнительную пробирку составляли, как описано выше. Смесь выливали в воду (40 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (высота колонки: сетка из силикагеля, петролейный эфир:этилацетат=1:2) с получением бензил-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (70 мг, 132,18 мкмоль) в виде бесцветного масла.

[1542] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,37 - 8,33 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 4H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,81 - 4,61 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 - 3,62 (m, 4H), 3,10 - 2,40 (m, 6H) ЖХ-МС для продукта (ИЭР $^+$): m/z 530,3 $[M+H]^+$, Rt: 1,343 мин.

[1543] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 мМ бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,05 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,24 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 176. Синтез 4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Соединение 176)

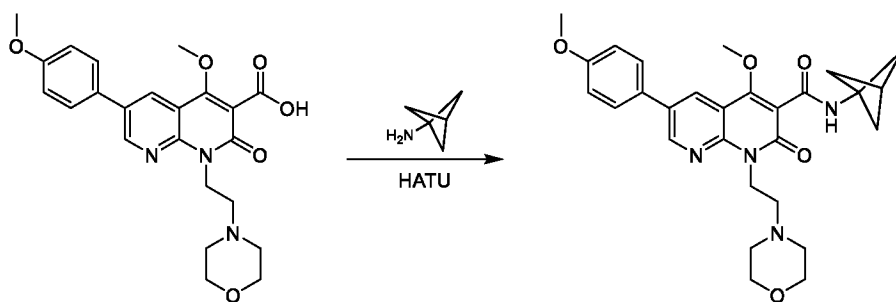


[1544] К смеси Pd/C (10 мг, 113,30 мкмоль, чистота 10%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли бензил-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (60 мг, 113,30 мкмоль, 1 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм (103 кПа)). Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (25 мг, 56,89 мкмоль).

[1545] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,51 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,85 - 3,80 (m, 3H), 3,55 (br d, J = 4,3 Гц, 4H), 2,61 - 2,51 (m, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 440,2 [M+H]⁺, Rt: 0,133 мин, 0,682 мин.

[1546] ЖХ/МС (Для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00-1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81-2,00 мин).

Пример 177 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (Соединение 177)



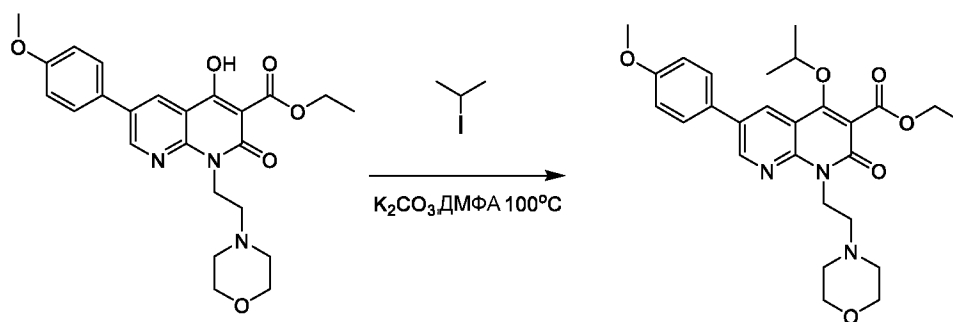
[1547] К раствору 4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 45,51 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,3 мл) добавляли HATU (34,61 мг, 91,02 мкмоль, 2 экв.) и ДИЭА (23,53 мг, 182,04 мкмоль, 31,71 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (7,08 мг, 59,16 мкмоль, 1,3 экв, HCl), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 25%- 55%, 8 мин) с получением N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-метокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (6,4 мг, 12,47 мкмоль).

[1548] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,69 (br t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (br t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,74 (br t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,64 (br s, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,21 (s, 6H).

[1549] ЖХ-МС для продукта (ИЭР⁺): m/z 505,2 [M+H]⁺, Rt: 2,861 мин.

[1550] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Chromolith RP-18e 25-2 мм, (частицы 3 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% трифторуксусной кислоты в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,00 мин. 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин с удерживанием при 5% В в течение 0,19 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин (0,00–1,80 мин) и 1,2 мл/мин (1,81–2,00 мин).

Пример 178. Синтез этил-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (Соединение 178)

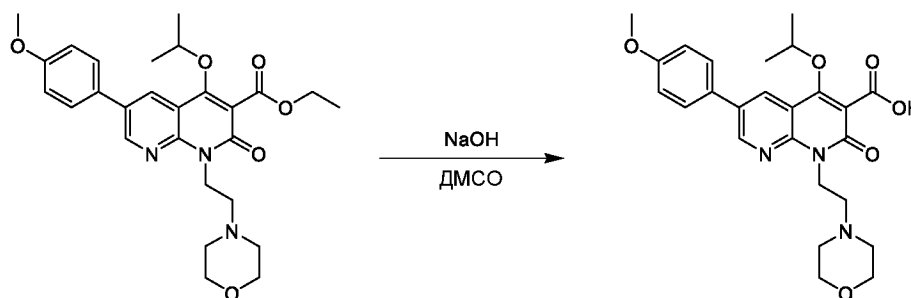


[1551] К раствору этил-4-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (50 мг, 110,26 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли K_2CO_3 (30,48 мг, 220,51 мкмоль, 2 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. 2-йодопропан (37,49 мг, 220,51 мкмоль, 22,05 мкл, 2 экв.) добавляли к смеси при 20°C, смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая этил-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат (40 мг, неочищенный).

[1552] ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,80 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 2,64 (br d, J = 4,1 Гц, 4H), 1,46 - 1,40 (m, 9H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 496,2 $[M+H]^+$, Rt: 1,351 мин.

[1553] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм, (частицы 5 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 10 mM бикарбоната аммония в воде, а подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 2,05 мин, 5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-1,00 мин), 95-100% В (1,00-1,80 мин), 5% В за 1,81 мин, удерживание при 5% В в течение 0,24 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 179. Синтез 4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Соединение 179)

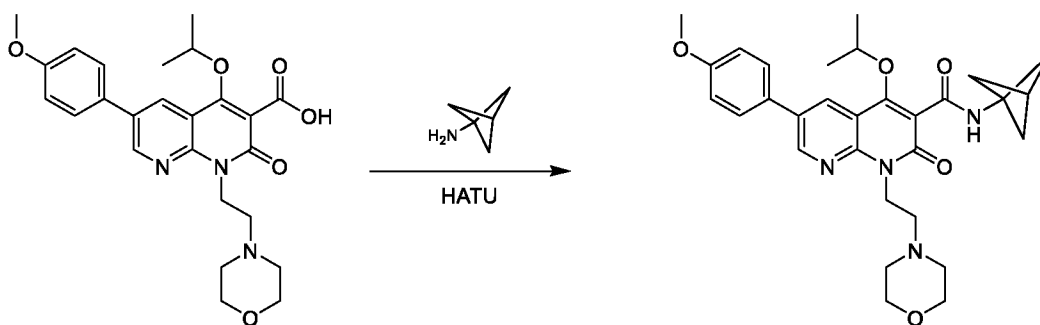


[1554] К раствору этил-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилата (37 мг, 74,66 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли NaOH (2 М, 74,66 мкл, 2 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке: (Welch Xtimate C18 100*25 мм*3мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 5%-30%, 8 мин) с получением 4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (8 мг, 17,11 мкмоль).

[1555] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,99 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,88 (quin, J = 6,0 Гц, 1H), 4,74 (br t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,50 (br d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,53 - 2,50 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 468,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Rt: 1,711 мин.

[1556] ЖХ/МС (для хроматографии использовали колонку HALO AQ-C18 2,1*30 мм, (частицы 2,7 мкм). Метод обнаружения - диодная матрица (DAD). Режим МС представлял собой положительную ионизацию электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000. Подвижная фаза А представляла собой 0,037% ТФУ в воде, а подвижная фаза В представляла собой 0,018% ТФУ в ацетонитриле для ВЭЖХ. Градиент составлял 5-95% В за 4,30 мин, 0,5% В за 0,01 мин, 5-95% В (0,01-3,00 мин), с удерживанием на уровне 95% В в течение 0,50 мин. 95-5% В (3,50-3,00 мин). 3,51 мин), 5% В за 3,51 мин, с удерживанием при 5% В в течение 0,79 мин. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин.

Пример 180 – Синтез N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамида (Соединение 180)



[1557] К раствору 4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (5 мг, 10,69 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (8,13 мг, 21,39 мкмоль, 2 экв.), ДИЭА (5,53 мг, 42,78 мкмоль, 7,45 мкл, 4 экв.) при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа.

Бицикло[1.1.1]пентан-1-амин (2,56 мг, 21,39 мкмоль, 2 экв., HCl) к смеси при 20°C, смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10мин) с получением

N-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-изопропокси-6-(4-метоксифенил)-1-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-1,2-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (1,2 мг, 2,23 мкмоль).

[1558] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,82 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 4H), 2,73 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 4H), 2,51 (s, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС для продукта (ИЭР+): m/z 533,3 [M+H]⁺, Rt: 3,071 мин.

[1559] ЖХ/МС (градиент составлял 5% В в течение 0,40 мин и 5-95% В в течение 0,40-3,40 мин, 95% В в течение 0,45 мин, а затем 95-5% В в течение 0,01 мин, скорость потока составляла 0,8 мл/мин Подвижной фазой А была H₂O+10мМ NH₄HCO₃, подвижной фазой В был ацетонитрил. Для хроматографии использовали колонку Xbridge Shield RP18 2,1*50 мм (частицы 5мкм). Методами обнаружения были диодная матрица (DAD) и обнаружение испарительного светорассеяния (ELSD), а также положительная ионизация электрораспылением. Диапазон МС составлял 100-1000.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Пример А-1: Фармацевтическая композиция для парентерального применения

[1560] Для приготовления фармацевтической композиции для парентерального применения, подходящей для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно), 1-1000 мг водорастворимой соли соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера растворяют в стерильной

воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Необязательно добавляют подходящий буфер, а также необязательно кислоту или основание для регулирования pH. Смесь заключена в стандартную дозированную форму, пригодную для введения путем инъекции.

Пример А-2: Раствор для перорального применения

[1561] Для получения фармацевтической композиции для перорального применения достаточное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли добавляют к воде (с необязательным(и) солюбилизатором(ами), необязательным(и) буфером(ами) и вспомогательными веществами, маскирующими вкус) с получением 20 мг/мл раствора.

Пример А-3: Таблетка для перорального применения

[1562] Таблетку готовят путем смешивания 20-50% по массе соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, 20-50% по массе микрокристаллической целлюлозы и 1-10% по массе стеарата магния или других подходящих вспомогательных веществ. Таблетки готовят путем прямого прессования. Общий вес прессованных таблеток поддерживают на уровне 100-500 мг.

Пример А-4: Капсула для перорального применения

[1563] Для приготовления фармацевтической композиции для доставки пероральным путем 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом или другой подходящей порошковой смесью. Смесь заключают в пероральную дозированную форму, такую как твердая желатиновая капсула, которая пригодна для перорального введения.

[1564] В другом варианте реализации 1-1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулу размера 4 или капсулу размера 1 (гипромеллоза или твердый желатин), и капсулу закрывают.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример В-1: Анализ связывания рецепторов CB₁ и CB₂

[1565] Соединения оценивали в анализах связывания CB₁R и CB₂R с использованием мембран из клеток НЕК-293, трансфицированных кДНК, кодирующей рекомбинантный CB₁R человека ($B_{\max} = 2,5$ пмоль/мг белка) и рекомбинантный CB₂R человека ($B_{\max} = 4,7$ пмоль/мг белка) (Perkin-Elmer). Указанные мембраны инкубировали с [³H]-(-)-цис-3-[2-

гидрокси-4-(1,1-диметилгептил)фенил]-транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексанолам ($[^3\text{H}]\text{CP-55,940}$) ($0,14 \text{ нМ}/K_d = 0,18 \text{ нМ}$ и $0,084 \text{ нМ}/K_d = 0,31 \text{ нМ}$ для CB_1R и CB_2R соответственно) в качестве высокоаффинного лиганда и замещали 100 нМ (R)-(+)-[2,3-дигидро-5-метил-3-(4-морфолинилметил)пирроло[1,2,3-де]-1,4-бензоксазин-6-ил]-1-нафталинилметаноном (WIN-55,212-2) в качестве гетерологичного конкурента за неспецифическое связывание ($K_i = 9,2$ и $2,1 \text{ нМ}$ соответственно для CB_1R и CB_2R).

Соединения тестировали в соответствии с процедурой, описанной производителем клеточной мембраны. Протокол связывания CB_1R включает использование одного и того же буферного раствора, используемого как для инкубации, так и для реакции промывания (трис- HCl , 50 мМ ; ЭДТА, $2,5 \text{ мМ}$; MgCl_2 , $2,5 \text{ мМ}$; БСА, $0,5 \text{ мг/мл}$ при $\text{pH } 7,4$), $0,4 \text{ нМ}$ для $[^3\text{H}]\text{CP-55,940}$, тестируемые соединения (концентрации от $0,001$ до 10 мкМ) и, наконец, 8 мкг/мембрану образца в общем объеме 200 мкл . Анализы связывания CB_2R проводили с двумя различными буферами: буфером для инкубации (Tris- HCl , 50 мМ ; MgCl_2 , 5 мМ ; CaCl_2 1 мМ ; БСА, $0,2\%$ при $\text{pH } 7,4$) и буфером для промывки (Tris- HCl , 50 мМ , NaCl 500 мМ , БСА, $0,1\%$ при $\text{pH } 7,4$). Аналитическая смесь содержала инкубационный буфер, $0,4 \text{ нМ}$ $[^3\text{H}]\text{CP-55,940}$, тестируемые вещества (концентрации от $0,001$ до 10 мкМ) и 4 мкг/мембрану образца в общем объеме анализа 200 мкл . Анализы проводили в двух повторностях и инкубировали в течение 120 мин при 37°C . После инкубации смесь для анализа фильтруют через фильтровальные планшеты 96 GF/C (Perkin Elmer #6005174) с использованием Perkin Elmer Filtermate Harvester, а затем четыре раза промывают ледяным буфером для промывки. Фильтры сушат в течение 1 часа при 50°C и $[^3\text{H}]$, уловленный на фильтре, подсчитывают на радиоактивность в коктейле Perkin Elmer Microscint 20 (#6013329) с использованием ридера Perkin Elmer MicroBeta2. Результаты выражают в виде процента ингибирования специфического связывания контрольного радиолиганда, рассчитанного с использованием следующего уравнения: $\% \text{ ингибирования} = (1 - (\text{Ячейка для анализа} - \text{Средний\_LC}) / (\text{Средний\_НС} - \text{Средний\_LC})) \times 100\%$. Данные анализируют, и рассчитывают IC_{50} с использованием GraphPad Prism 5 и модели «логарифм(ингибитор) в зависимости от отклика -- переменный угловой коэффициент». Аффинность связывания соединений определяют, используя уравнение Ченга и Пруссоффа $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{радиолиганд}] / K_d)$.

Пример В-2: Анализ цАМФ рецептора CB_2

[1566] Клеточные линии цАМФ Hunter CHO-K-1, экспрессирующие рецептор CB_2 человека (Eurofins), выращивали из замороженных запасов в соответствии со стандартными процедурами. Клетки высевали в общем объеме 20 мкл в белостенные 384-

луночные микропланшеты и инкубировали при 37°C в течение соответствующего времени перед тестированием. Модулирование цАМФ в формате агониста, обратного агониста или антагониста определяли с помощью анализа DiscoverX HitHunter цАМФ XS+ (Eurofins). Для определения агониста клетки инкубировали с образцом в присутствии форсколина EC80, чтобы вызвать ответ. Среду отсасывали из клеток и заменяли реагентом 15 мкл 2:1 HBSS/10 mM Hepes: цАМФ XS+ Ab. Промежуточное разведение исходных образцов выполняли для получения образца 4X в буфере для анализа, содержащем форсколин 4X EC80. К клеткам добавляли 5 мкл образца 4X и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 или 60 минут. Конечная концентрация носителя для анализа составляла 1%. Для определения обратного агониста клетки предварительно инкубировали с образцом в присутствии форсколина EC20. Среду отсасывали из клеток и заменяли реагентом 15 мкл 2:1 HBSS/10 mM Hepes: цАМФ XS+ Ab. Промежуточное разведение исходных образцов выполняли для получения образца 4X в буфере для анализа, содержащем форсколин 4X EC20. К клеткам добавляли 5 мкл образца 4X и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 или 60 минут. Конечная концентрация носителя для анализа составляла 1%. Для определения антагониста клетки предварительно инкубировали с образцом с последующим заражением агонистом при концентрации EC80. Среду отсасывали из клеток и заменяли реагентом 10 мкл 1:1 HBSS/Hepes: цАМФ XS+ Ab. К клеткам добавляли 5 мкл соединения 4X и инкубировали при 37°C или комнатной температуре в течение 30 минут. К клеткам добавляли 5 мкл 4X агониста EC80 и инкубировали при 37 °C или комнатной температуре в течение 30 или 60 минут. Форсколин EC80 был включен. После соответствующей инкубации с соединением генерировали сигнал анализа путем инкубации с 20 мкл лизирующего коктейля цАМФ XS+ ED/CL в течение одного часа с последующей инкубацией с 20 мкл реагента цАМФ XS+ EA в течение трех часов при комнатной температуре. Микропланшеты считывали после генерации сигнала с помощью прибора PerkinElmer Envision для обнаружения хемилюминесцентного сигнала. Активность соединения анализировали с использованием набора для анализа данных CBIS (ChemInnovation, CA). Для анализа в режиме агониста процент активности рассчитывают по следующей формуле: % активности = 100% x (1 - (среднее RLU тестируемого образца - среднее RLU контроля MAX) / (среднее RLU контроля носителя - среднее RLU контроля MAX)). Для анализа в режиме обратного агониста процентную активность рассчитывают по следующей формуле: % Активность обратного агониста = 100% x ((среднее RLU тестируемого образца - среднее RLU EC20 форсколина) / (среднее RLU положительного контроля форсколина - среднее RLU контроля EC20)). Для анализа в режиме антагониста

процент ингибирования рассчитывают по следующей формуле: % ингибирования = 100% x (среднее RLU тестируемого образца - среднее RLU контроля EC80) / (среднее RLU положительного контроля форсколина - среднее RLU контроля EC80). Данные анализируют, и рассчитывают IC₅₀ с использованием GraphPad Prism 5 и модели «логарифм (ингибитор) в зависимости от отклика -- переменный угловой коэффициент». [1567] Иллюстративная аффинность связывания для репрезентативных соединений описана в Таблице 2. Удельная активность делится на три критерия: + означает, что IC₅₀ больше 1000 нМ; ++ означает, что IC₅₀ составляет от 100 нМ до 999 нМ; +++ означает IC₅₀ менее 100 нМ. В некоторых вариантах реализации соединения с IC₅₀, обозначенные «+», могут иметь IC₅₀ от 1 мкМ до 30 мкМ.

Таблица 2

Соединение	CB2 IC ₅₀ (нМ)	CB1 IC ₅₀ (нМ)	цАМФ IC ₅₀ (нМ)/макс. стимуляция, %
1	++	+	
2	++	+	
3	++	+	
4	++		
5	6,5	3872	70 (75%)
6	6,1	>10000	>1000
7	+	+	>1000
8	20	>10000	40 (32%)
9	+++	+	71 (7%)
10	7	>10000	7 (82%)
11	++	+	81 (60%)
12	+	+	
13	17	>10000	62 (67%)
14	+++		
15	8,8	>10000	21 (75%)
16	22,6	>10000	7 (30%)
17	++	+	
18	+	+	
19	20	>10000	43 (81%)
20	4,7	>10000	7 (93%)
21	++	+	
22	++	+	
23	+++	++	
24	+	+	
25	+	+	
26	2,2	>10000	
27	2	>10000	
28	0,7	>10000	
29	1,2	>10000	5 (107%)
30	1,2	>10000	17 (89%)
31	+++	+	127 (78%)
32	0,8	39	

Соединение	СВ2 IC ₅₀ (нМ)	СВ1 IC ₅₀ (нМ)	цАМФ IC ₅₀ (нМ)/макс. стимуляция, %
33	4	>10000	6 (100,79%)
34	1	184	
35	7,5	358	
36	5	>10000	13 (89%)
37	0,6	112	
38	+++	++	
39	1,2	>10000	
40	7	>10000	10 (74%)
41	++	+	
42	23	>10000	14 (73%)
43	++		
44	7,2	6083	>1000
45	+++	+	15 (70%)
46	6	8608	14 (77%)
47	24,9	>10000	0,5 (48%)
48	4,5	>10000	0,2 (66%)
49	++		
50	4,3	2781	0,6 (80%)
51	2,1	>10000	2 (108%)
52	10	962	1 (77%)
53	+++	+	2 (85%)
54	+++	+	
55	0,6	2944	11 (84%)
56	+++	+	
57	+++	+	8 (63%)
58	5,58	>10000	20 (77%)
59	130	>10000	119 (75%)
61	+++	+	13 (83%)
62	+++	+	13 (33%)
63	+++	+	>1000
64	+	+	
65	++	+	
66	+	+	
67	+	+	
68	++	+	
69	+++	+	21 (79%)
70	+++	+	
71	+	+	
72	+++	+	
73	++	+	
74	+	+	
75	+	+	
76	+++	+	
77	++	+	
78	++	+	
80	++	+	
81	5	>10000	

Соединение	СВ2 IC ₅₀ (нМ)	СВ1 IC ₅₀ (нМ)	цАМФ IC ₅₀ (нМ)/макс. стимуляция, %
82	+++	+	1 (86%)
83	+++	+	5 (93%)
84	3,7	413	
85	7,9	605	0,5 (93%)
86	+++	+	
87	5	4583	
88	6,7	>10000	
89	+++	+	7 (92%)
90	11	348	
91	7	>10000	
92	+++		3,6 (108%)
93	3,6	>10000	
94	4,1	3264	0,8 (55%)
95	3,2	895	2 (60%)
96	+++	+	
97	+++	+	
99	12	>10000	53 (89%)
100	4	2882	2 (82%)
101	7,6	2107	21 (71%)
102	2,3	1609	3 (79%)
103	3	2905	9 (91%)
104	+++	+	
105	14	>10000	28 (116%)
106	+++	+	
108	++	+	
109	+++	+	
110	++	++	
111	+++	++	
112	+++	+	
113	+	+	
114	++	+	
115	29	552	
116	31	1481	
117	++	+	
118	++	+	
119	++	+	
120	+	+	
121	9	2315	
122	++	+	
123	+	+	
124	+	+	
125	++	+	
126	+	+	
127	+	+	
128	++	+	
129	+	+	
130	+	+	

Соединение	CB2 IC ₅₀ (нМ)	CB1 IC ₅₀ (нМ)	цАМФ IC ₅₀ (нМ)/макс. стимуляция, %
131	+	+	
132	++	+	
133	++	+	
134	++	+	
135	+++	+	
136	+	+	
137	15	>10000	
138	++	+	
139	+	+	
140	++	+	
141	++	+	
142	++	+	
143	34	3357	
144	1498	>10000	
145	+++	+	
146	+	+	
147	+	+	
148	+	+	
149	+++	+	
150	++	+	
151	+	+	
152	++	+	
153	+++	+	
155	+	+	
158	+++	+	
159	+++	++	
161	+++	+	
165	+		
166	+		
173	+		
177	+		
180	+		

Пустая ячейка означает «не протестировано»

Пример В-3: Анализ реакции смешанных лимфоцитов *in vitro*

[1568] Дендритные клетки (ДК) получали путем культивирования моноцитов, выделенных из свежесобранной PBMC человека, с использованием набора для очистки моноцитов (Miltenyi Biotec) *in vitro* в течение 7 дней с 500 ед/мл интерлейкина-4 (IL-4) и 250 ед/мл GM-CSF (R&D Systems). CD⁴⁺ Т-клетки (1×10^5) и аллогенные DC (1×10^4) совместно культивировали с антагонистами CB₂R или без него и/или антителом против PD-(L)-1, добавленным в начале анализа. Через 5 дней проводили анализ секреции ИФН γ в культуральных супернатантах с помощью ELISA (BD Biosciences).

Пример В-4: Анализ истощения Т-клеток *in vitro*

[1569] Свежевыделенные PBMC человека от здоровых доноров культивировали в течение 3 дней с антагонистами CB₂R и/или антителами против PD-(L)-1 или без них в начале анализа вместе с серийными разведениями стафилококкового энтеротоксина В (SEB; Toxin Technology). Уровни IL-2 в культуральных супернатантах измеряли с помощью анализа ELISA (BD Biosciences).

Пример В-5: Исследование ингибирования роста опухоли B16F10 in vivo

[1570] Инбредных самок мышей C57BL/6 в возрасте 8-9 недель приобретали у Charles River. В день инокуляции (день 0) клетки B16F10 собирали, промывали и подсчитывали. На заключительном этапе клетки повторно суспендировали в виде раствора отдельных клеток в PBS в концентрации 5×10^6 клеток/мл. Сразу же пятьсот тысяч (5×10^5) клеток B16F10, суспендированных в 0,1 мл PBS, инъектировали в правый бок мышей C57BL/6 подкожно с помощью игл 27G. При пальпации опухоли измеряли штангенциркулем и объемы опухоли (мм³) рассчитывали по: длина x ширина x высота x 0,5236. Мышей с размером опухоли около 100 мм³ случайным образом распределяли в одну из четырех групп (n=10). Каждая группа получала носитель (дважды в сутки), антагонисты CB₂R в дозе 1 мг/кг (один раз в сутки) и/или мышинное анти-PD-1 (RMP1-14) в дозе 5 мг/кг (один раз в два дня) внутрибрюшинно. Размер опухоли и массу тела определяли каждые 2-3 дня. Процент ингибирования роста опухоли (TGI) определяли как разницу между медианным объемом опухоли (MTV) в испытываемой группе и контрольной группе с использованием формулы: %TGI = ((MTV_{контроль}-MTV_{обработанный}/MTV_{контроль})) x 100.

Пример В-6: Комбинация с агентами против PD-1/против PD-L1

[1571] Антагонисты рецептора CB₂ можно использовать в сочетании с другими видами терапии, которые дополнительно усиливают противоопухолевый иммунный ответ. Когда PD-1 и PD-L1 соединяются вместе, они образуют биохимический щит, защищающий опухолевые клетки от разрушения иммунной системой. В некоторых вариантах реализации антагонисты рецептора CB₂ комбинируют с агентами против PD-1/против PD-L1 для лечения рака. Комбинированная терапия полезна, когда ее эффективность выше, чем у любого агента по отдельности, или когда доза, необходимая для любого лекарственного средства, снижается, что улучшает профиль побочных эффектов.

Пример В-7: Фармакокинетика in vivo

[1572] Соединения, описанные в настоящем документе, тестируют in vivo, и параметры фармакокинетики определяют следующим образом. Тестируемое соединение вводят шести самцам крыс SD, внутривенно (n=3) при уровне дозы 1 мг/кг и (перорально) при уровне дозы 5 мг/кг перорально (n=3). Дозировочный раствор для внутривенного введения готовят путем растворения соединения в ДМСО/ПЭГ400/вода = 10:30:60 в виде раствора

0,5 мг/мл (объем дозы 2 мл/кг). Дозировочную суспензию для перорального введения готовят на 0,5% метилцеллюлозе в виде суспензии 1 мг/мл для пероральной дозы 5 мг/кг (объем дозы 5 мл/кг).

[1573] Образцы крови собирают у крыс путем катетеризации яремной вены в пробирки с ЭДТА-К2. Для эксперимента с внутривенным введением образцы крови собирают перед введением дозы, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения дозы. Для перорального введения образцы крови собирают перед введением дозы, через 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения дозы.

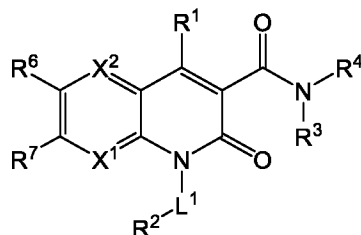
[1574] Для эксперимента с внутривенным введением концентрации соединения в крови определяют с использованием ЖХ-МС/МС с нижним пределом количественного определения 10 нг/мл. Для эксперимента с пероральным введением концентрации соединения в плазме определяют с помощью ЖХ-МС/МС с нижним пределом количественного определения 1 нг/мл. Фармакокинетические параметры определяют некомпартментным анализом с использованием WinNonlin.

[1575] Некоторые описанные в настоящем документе соединения имеют более высокую биодоступность и улучшенную фармакокинетику по сравнению с ранее описанными соединениями и демонстрируют улучшение, когда R¹ представляет собой ОН по сравнению с Н, и/или когда R⁴ представляет собой мостиковый циклоалкил.

[1576] Примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и различные модификации или изменения, предлагаемые специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру Формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где

R^1 представляет собой -ОН, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 -

C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, или C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

L^1 отсутствует или представляет собой C_1 - C_4 алкилен или C_3 - C_5 циклоалкилен;

R^2 представляет собой кольцо A, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо A представляет собой C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S, фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -ОН, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹²)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^4 представляет собой -L²-R⁵;

L^2 отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹-;

R^5 представляет собой кольцо B, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₂-C₁₀гетероциклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C₃-C₆гетероциклоалкила;

или два R^b, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил;

R¹⁰ и R¹¹ независимо выбраны из H или -CH₃;

или R¹⁰ и R¹¹ объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₆циклоалкила;

R⁶ представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₂-C₁₀гетероциклоалкил;

или R⁶ представляет собой водород, галоген, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₃-C₆гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₇гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом С;

R^7 представляет собой H, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси или C_1 - C_4 гетероалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 или N;
или X^1 представляет собой CR^8 или N; и X^2 представляет собой N;

R^8 представляет собой H, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_4 гетероалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;

при условии, что когда R^6 представляет собой H, R^4 не представляет собой циклогексил, 4-метилциклогексил или циклогептил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой H или $-CH_3$;

L^1 отсутствует или представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ или циклопропил-1,1-диил;

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или $-CH_3$;

или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-диила;

X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 ;

или X^1 представляет собой CR^8 ; и X^2 представляет собой N.

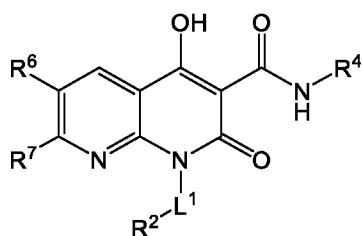
3. Соединение по п. 1 или п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой -OH, -CH₃, -OCH₃, -OC(CH₃)₂, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, циклопропил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или пиперидинил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой -OH или -CH₃.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (II).

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой моноциклический C₃-C₈циклоалкил или бициклический C₅-C₁₂циклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C₅-C₁₂циклоалкил, мостиковый бициклический C₅-C₁₂циклоалкил или спиробициклический C₅-C₁₂ циклоалкил;

или кольцо В представляет собой моноциклический C₂-C₆гетероциклоалкил или бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил, мостиковый бициклический C₅-C₈гетероциклоалкил или спиробициклический C₅-C₈гетероциклоалкил;

или кольцо В представляет собой фенил;

или кольцо В представляет собой моноциклический гетероарил, выбранный из фурилы, тиенилы, пирролы, оксазола, тиазола, имидазола, пиразола, триазола, тетразола, изоксазола, изотиазола,

оксадиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила и триазинила.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^2 отсутствует;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой моноциклический C_3 - C_8 циклоалкил или

бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил, мостиковый бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил или спиробициклический C_5 - C_{12} циклоалкил;

или кольцо В представляет собой моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил или

бициклический C_5 - C_8 гетероциклоалкил, который представляет собой конденсированный бициклический C_5 - C_8 гетероциклоалкил, мостиковый бициклический C_5 - C_8 гетероциклоалкил или спиробициклический C_5 - C_8 гетероциклоалкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^2 отсутствует;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

или кольцо В представляет собой бициклический C_5 - C_{12} циклоалкил, который

представляет собой спиро[2.2]пентанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[4.3]октанил, спиро[3.4]октанил, спиро[3.5]нонанил, спиро[4.4]нонанил, спиро[4.5]деканил, спиро[5.4]деканил, спиро[5.5]ундеканил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, адамантил или декалинил.

9. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^2 отсутствует;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

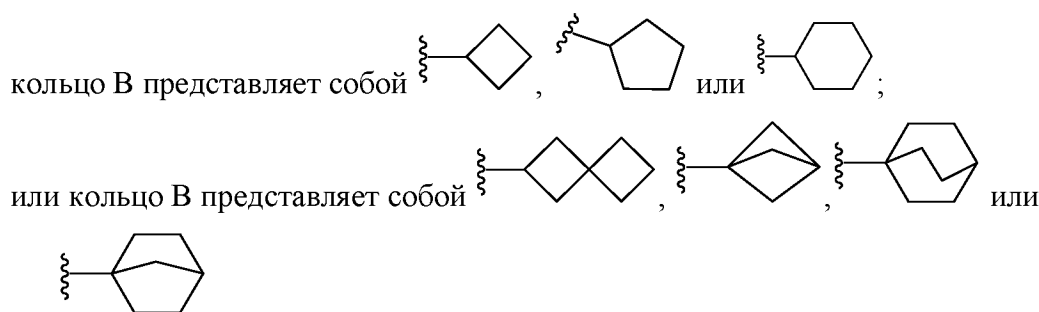
кольцо В представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

или кольцо В представляет собой спиро[3.3]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил или бицикло[2.2.2]октанил.

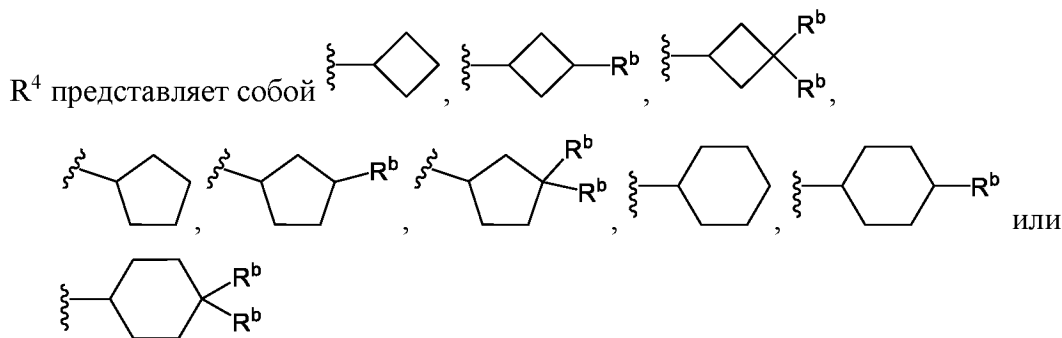
10. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^2 отсутствует;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;



11. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

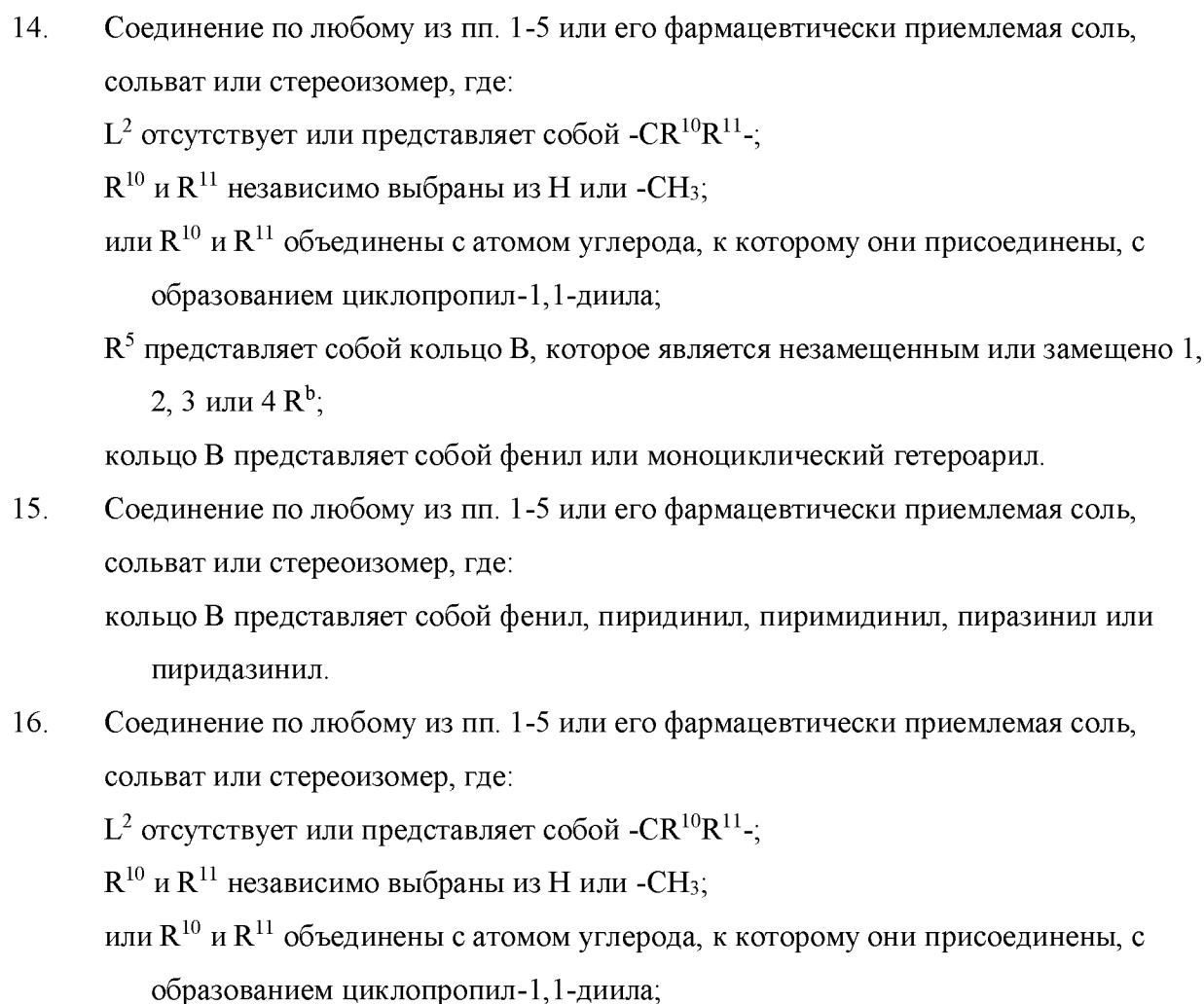


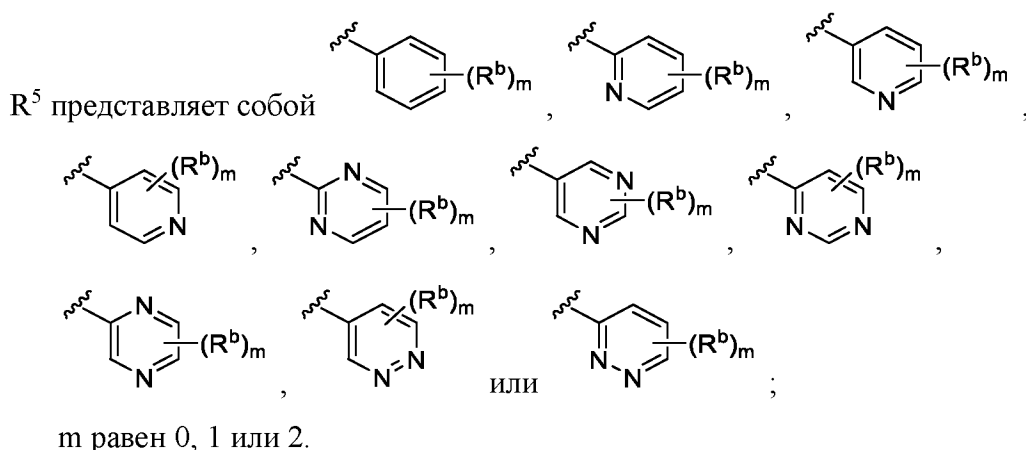
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

13. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

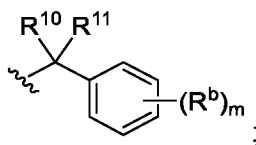




17. Соединение по любому из пп. 14-16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

18. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



R^4 представляет собой

R^{10} и R^{11} независимо выбраны из H или -CH₃;

или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-диила;

m равен 0, 1 или 2;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^1 представляет собой -CH₂CH₂-;

R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, или C₄-C₇гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₃-C₆гетероциклоалкил.

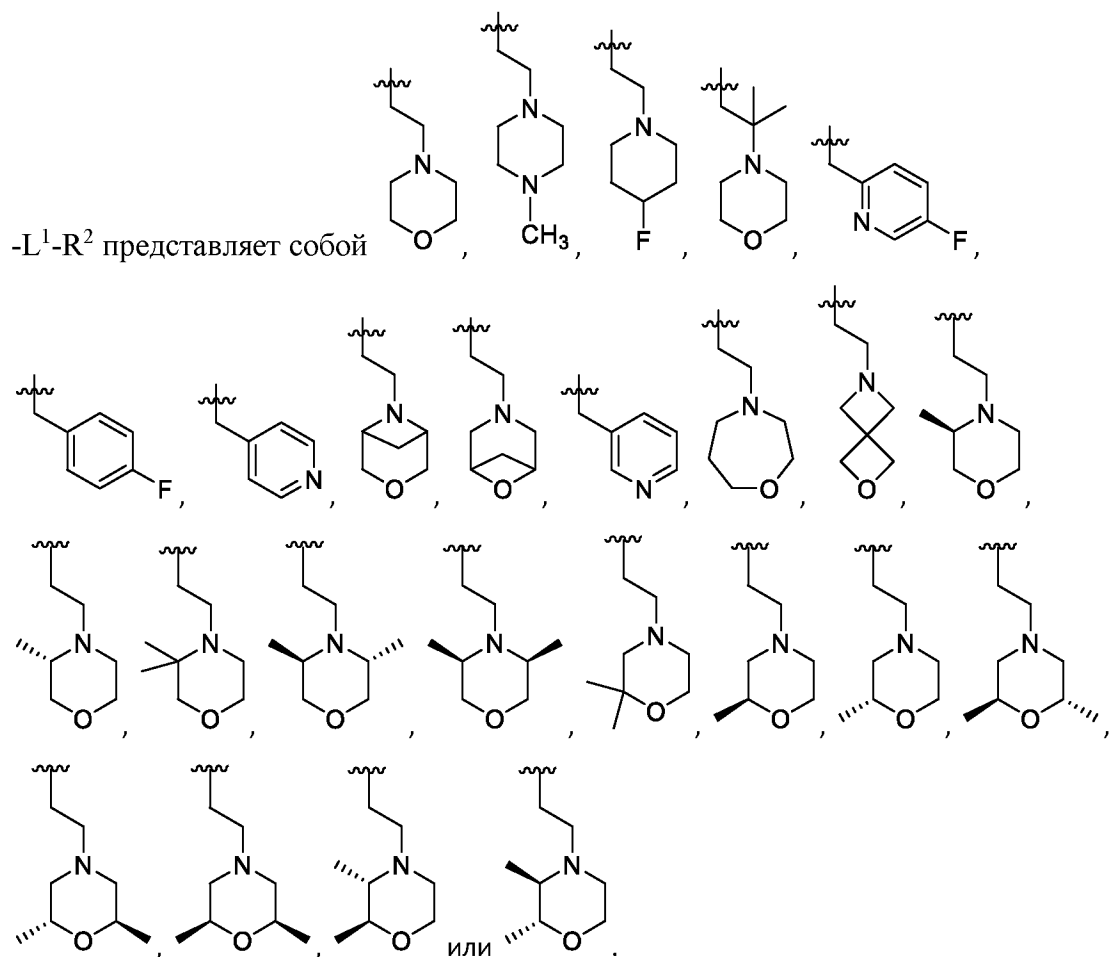
20. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L¹ представляет собой -CH₂CH₂-;

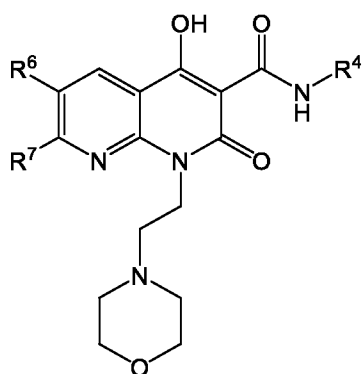
R² представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a;

кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

21. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

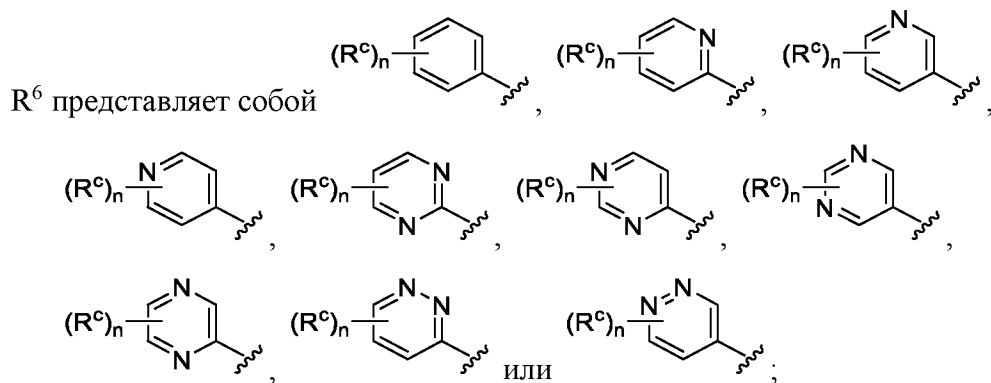


Формула (III).

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
 R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо С представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



n равен 0, 1 или 2.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH,

-OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -

S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -

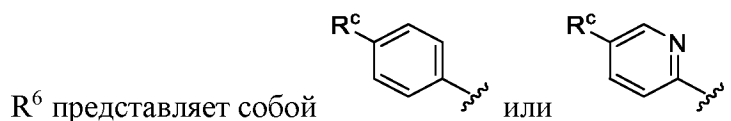
N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-

NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -

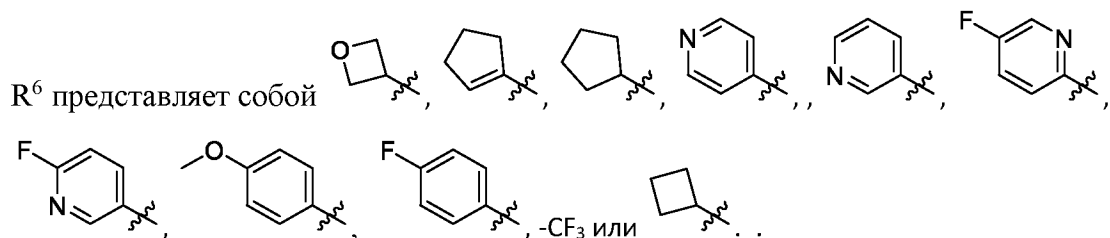
CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -

CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропила или оксетанила.

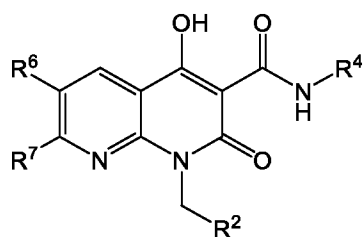
26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где

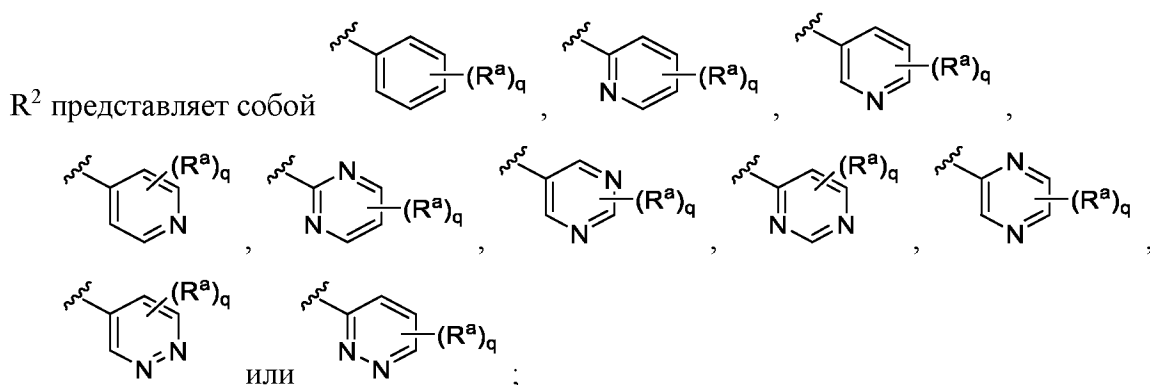


28. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (I) имеет следующую структуру Формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



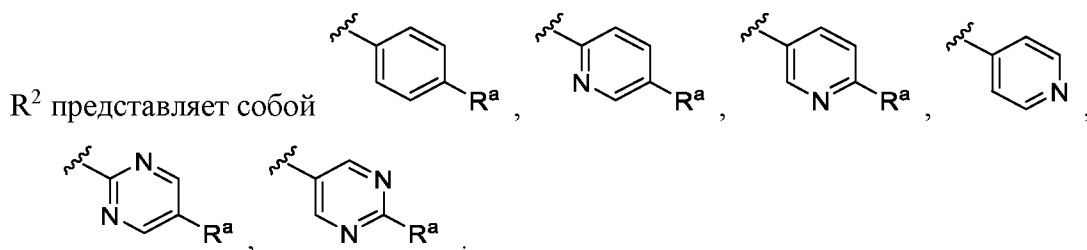
Формула (IV).

29. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
 L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$ или циклопропил-1,1-диил;
 R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;
 кольцо А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.
30. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



q равен 0, 1 или 2.

31. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



32. Соединение по любому из пп. 29-31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, циклопропила или оксетанила.

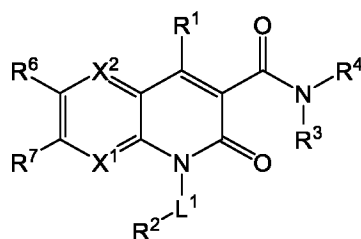
33. Соединение по любому из пп. 29-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH≡CH, -CH≡CCH₃, циклопропил или оксетанил.

34. Соединение по любому из пп. 29-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R⁶ представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -О-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, циклопропил или оксетанил.

35. Соединение, имеющее структуру Формулы (X) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (X),

где

R^1 представляет собой водород, -OH, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1 атом N и 0 или 1 атом O или S, или C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S;

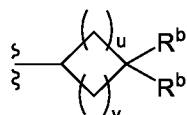
L^1 отсутствует или представляет собой C_1 - C_4 алкилен или C_3 - C_5 циклоалкилен;

R^2 представляет собой кольцо A, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо A представляет собой C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом O или S, C_3 - C_6 гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом O или S, фенил, C_3 - C_{10} циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR¹², -SR¹², -S(=O)R¹², -S(=O)₂R¹², -S(=O)₂N(R¹³)₂, -NR¹³S(=O)₂R¹², -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹³C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;



R^4 представляет собой ; u равен 1 или 2; v равен 1 или 2;

или R^4 представляет собой -L²-R⁵;

L^2 отсутствует или представляет собой -CR¹⁰R¹¹-;

R^{10} представляет собой -CH³;

R^{11} представляет собой H или -CH₃;

или R^{10} и R^{11} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропил-1,1-диила;

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой мостиковый C_5 - C_{12} циклоалкил, фенил, нафтил или гетероарил;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкила или замещенного или незамещенного моноциклического C_3 - C_6 гетероциклоалкила;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют C_3 - C_6 циклоалкил или C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;

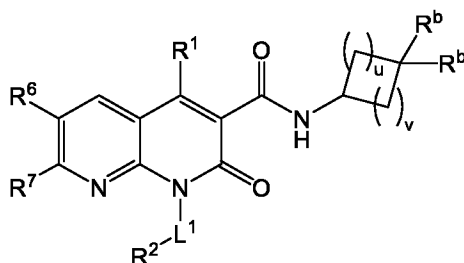
или R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом С;

- R^7 представляет собой H, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;
- X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 или N;
- или X^1 представляет собой CR^8 или N; и X^2 представляет собой N;
- R^8 представляет собой H, галоген, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси или C₁-C₄гетероалкил;
- каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;
- каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₁-C₄дейтероалкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄гетероалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃-C₆гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила или замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила;
- при условии, что когда R^1 представляет собой H, R^4 не представляет собой циклогексил, замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 метильными группами.
36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
- R^3 представляет собой H или -CH₃;
- L^1 отсутствует или представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- или циклопропил-1,1-диил;
- X^1 представляет собой N; и X^2 представляет собой CR^8 ;
- или X^1 представляет собой CR^8 ; и X^2 представляет собой N.
37. Соединение по п. 35 или п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
- R^1 представляет собой водород, -OH, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, циклопропил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил или пиперидинил.
38. Соединение по п. 35 или п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

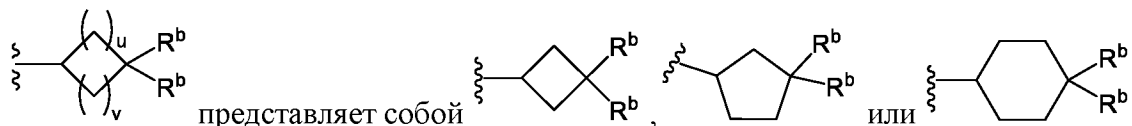
R^1 представляет собой водород, -ОН или -CH₃.

39. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XI), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XI).

40. Соединение по любому из пп. 35-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



41. Соединение по любому из пп. 35-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

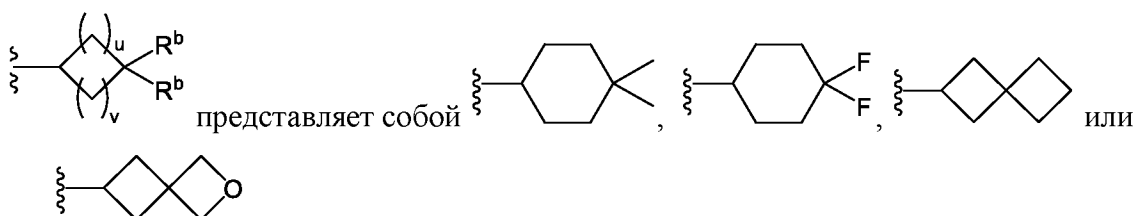


42. Соединение по любому из пп. 35-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

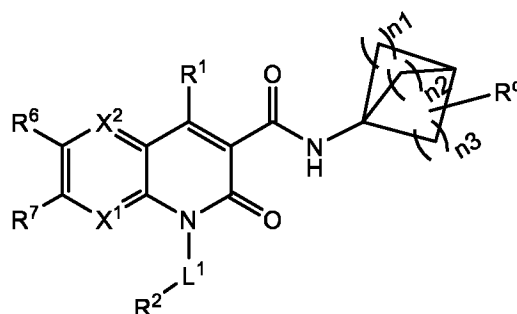
каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -ОН, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃;

или два R^b , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с указанным атомом углерода образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

43. Соединение по любому из пп. 35-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



44. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру формулы (XII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



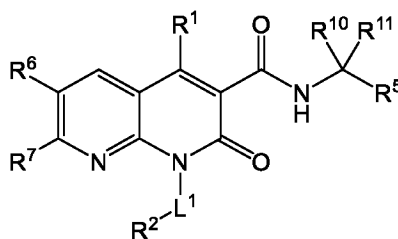
Формула (XII),

где:

каждый n_1 , n_2 и n_3 независимо равен 1, 2 или 3; и

R^d представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 дейтероалкокси, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 фторалкокси, C_1 - C_4 гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

45. Соединение по любому из пп. 35-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение формулы (X) имеет следующую структуру формулы (XIII), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIII).

46. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

кольцо В представляет собой фенил или моноциклический гетероарил.

47. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

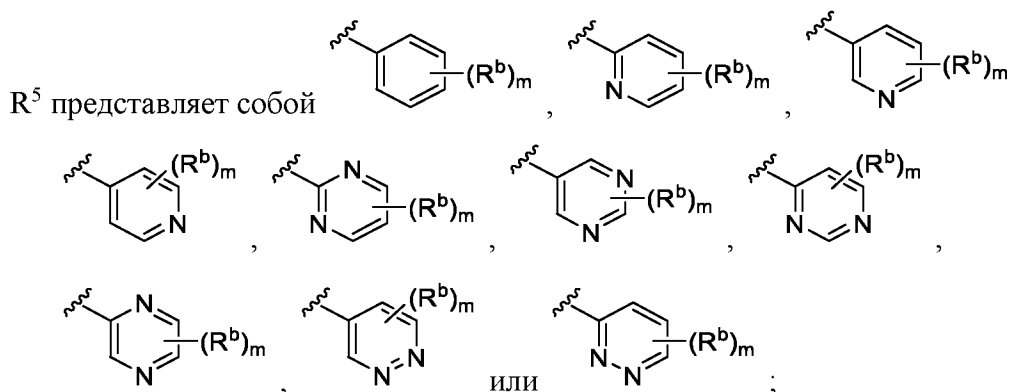
R^5 представляет собой кольцо В, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^b ;

или кольцо В представляет собой фенил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил.

48. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо В представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил.

49. Соединение по п. 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



m равен 0, 1 или 2.

50. Соединение по любому из пп. 45-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -OCH₃, -CD₃, -OCD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -OCFH₂, -OCHF₂ и -OCF₃.

51. Соединение по любому из пп. 35-50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L^1 представляет собой -CH₂CH₂-;

R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 1-2 атома N и 0 или 1 атом О или S, или C₃-C₆гетероциклоалкил, содержащий 0 или 1 атом N и 1 атом О или S;

R⁶ представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c;

кольцо С представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или C₂-C₁₀гетероциклоалкил.

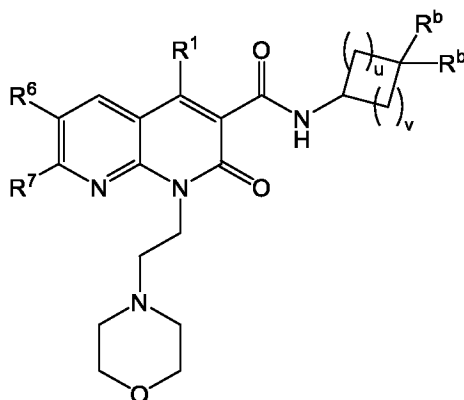
52. Соединение по любому из пп. 35-50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L¹ представляет собой -CH₂CH₂-;

R² представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a;

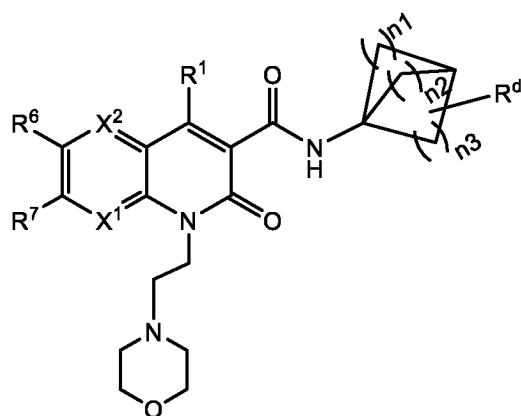
кольцо А представляет собой азетидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

53. Соединение по любому из пп. 35-43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIA).

54. Соединение по любому из пп. 35-38 и 44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



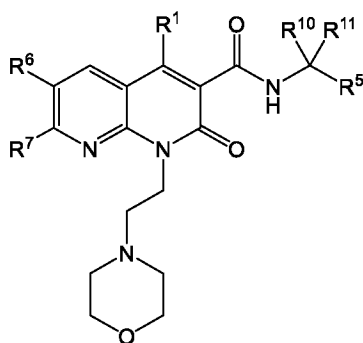
Формула (XIIA),

где:

каждый n1, n2 и n3 независимо равен 1, 2 или 3; и

R^d представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹⁵C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₃-C₆гетероциклоалкил.

55. Соединение по любому из пп. 35-38 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIIA), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

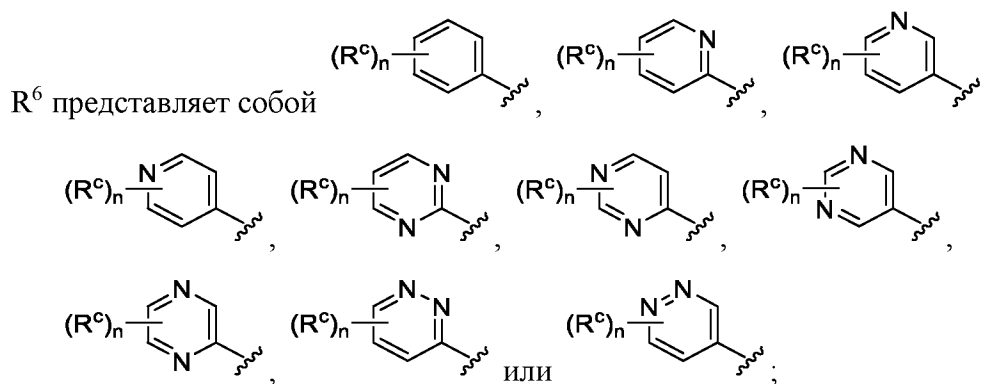


Формула (XIIIA).

56. Соединение по любому из пп. 35-55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
- R⁶ представляет собой кольцо С, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c;
- кольцо С представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил,

азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тиоморфолинил или пиперидинил.

57. Соединение по любому из пп. 35-55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



n равен 0, 1 или 2.

58. Соединение по любому из пп. 35-57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH,

-OCH₃, -OCD₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -

S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -

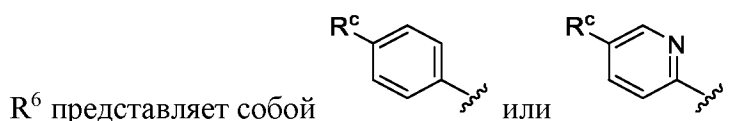
N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-

NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -

CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -

CH=CH, -CH=CCH₃, циклопропила или оксетанила.

59. Соединение по любому из пп. 35-58 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



60. Соединение по любому из пп. 35-51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

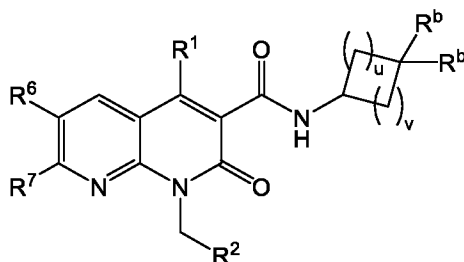
L^1 представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- или циклопропил-1,1-диил;

R^2 представляет собой кольцо А, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^a ;

кольцо А представляет собой фенил, C₃-C₁₀циклоалкил, 5-членный гетероарил или 6-членный гетероарил.

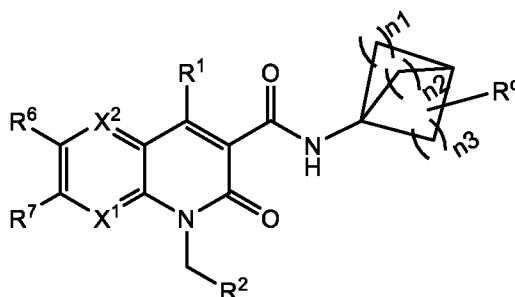
61. Соединение по любому из пп. 35-38 и 39-43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую

структуру Формулы (XIV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIV).

62. Соединение по любому из пп. 35-38 и 44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (XIV),

где:

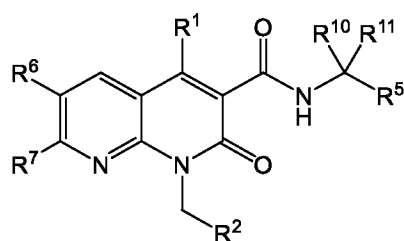
каждый n1, n2 и n3 независимо равен 1, 2 или 3; и

R^d представляет собой галоген, -CN, -OH, -N(R¹³)₂, -OC(=O)(R¹²), -CO₂R¹³, -

C(=O)N(R¹³)₂, -NR¹³C(=O)(R¹²), -NR¹⁵C(=O)O(R¹²), -OC(=O)N(R¹³)₂, -

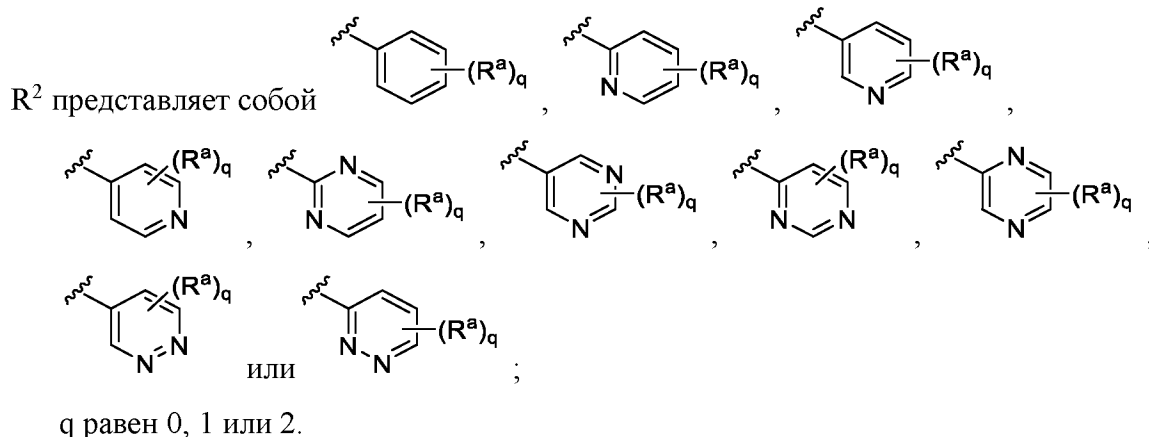
NR¹³C(=O)N(R¹³)₂, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₂-C₄алкинил, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄дейтероалкил, C₁-C₄дейтероалкокси, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄фторалкокси, C₁-C₄гетероалкил или замещенный или незамещенный моноциклический C₃-C₆гетероциклоалкил.

63. Соединение по любому из пп. 35-38 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение Формулы (X) имеет следующую структуру Формулы (XIV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:

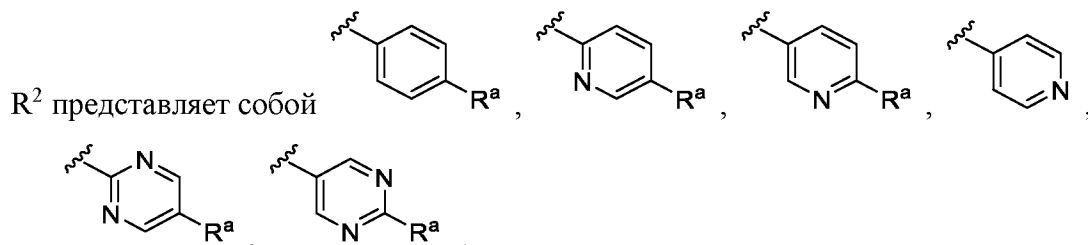


Формула (XIIIВ).

64. Соединение по любому из пп. 61-63 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



65. Соединение по любому из пп. 61-63 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



66. Соединение по любому из пп. 64-65 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
- каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропила, -S(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CD₃, -CFH₂, -CHF₂, -CF₃, циклопропила или оксетанила.

67. Соединение по любому из пп. 61-66 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
- R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH₃, -OCD₃, -OCFH₂, -OCHF₂, -OCF₃, -O-циклопропил, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(CH₃), -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OC(=O)CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -C(=O)N(R¹⁵)₂, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NH(CH₃), -

- $C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, циклопропил или оксетанил.
68. Соединение по любому из пп. 61-67 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
 R^6 представляет собой H, F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O$ -циклопропил, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, циклопропил или оксетанил.
69. Соединение по любому из пп. 1-68, где
 R^6 представляет собой кольцо C, которое является незамещенным или замещено 1, 2, 3 или 4 R^c ;
 кольцо C представляет собой фенил, нафтил, гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкил;
 или R^6 представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_1 - C_4 дейтероалкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 гетероалкил, или замещенный или незамещенный моноциклический C_3 - C_6 гетероциклоалкил;
 каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1 - C_4 алкила, C_2 - C_4 алкенила, C_2 - C_4 алкинила, C_1 - C_4 дейтероалкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 гетероалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_7 гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного моноциклического гетероарила или 1,4-диоксанильного кольца, конденсированного с кольцом C.
70. Соединение, имеющее структуру, выбранную из Таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер.
71. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

72. Фармацевтический композиция по п. 71, причем указанная фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему путем перорального введения, внутривенного введения или подкожного введения.
73. Фармацевтическая композиция по п. 71, причем фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, дисперсии, раствора или эмульсии.
74. Способ модулирования активности каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему соединения по любому из пп. 1-70 или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
75. Способ лечения заболевания или нарушения у млекопитающего, опосредованного действием каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R), включающий введение указанному млекопитающему соединения по любому из пп. 1-70 или любой его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
76. Способ лечения рака у млекопитающего, причем указанный способ включает введение указанному млекопитающему селективного модулятора каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R).
77. Способ по п. 76, в котором селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой селективный антагонист каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R).
78. Способ по п. 76, в котором селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой селективный обратный агонист каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R).
79. Способ по п. 76, в котором селективный модулятор каннабиноидного рецептора 2 (CB₂R) представляет собой соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.
80. Способ лечения рака у млекопитающего, причем указанный способ включает введение млекопитающему антагониста CB₂R или обратного агониста CB₂R.
81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанный антагонист CB₂R или обратный агонист CB₂R представляет собой соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер.
82. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанный антагонист CB₂R или обратный агонист CB₂R представляет собой 5-(4-хлор-3-метилфенил)-1-[(4-метилфенил)метил]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1H-пиразол-3-карбоксамид (SR144528), [6-йод-2-метил-1-[2-(4-морфолинил)этил]-1H-

- индол-3-ил](4-метоксифенил)метанон (AM630) или N-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-1,2-дигидро-7-метокси-2-оксо-8-(пентилокси)-3-хинолинкарбоксамида (JTE 907), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер.
83. Способ по любому из пп. 80-82, в котором рак представляет собой солидную опухоль.
84. Способ по любому из пп. 80-82, в котором указанный рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак головного мозга, рак молочной железы, рак эндометрия, рак сердца, рак почки, рак легкого, рак печени, рак матки, рак крови и лимфатических сосудов, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак щитовидной железы или рак кожи.
85. Способ по любому из пп. 80-82, в котором указанный рак представляет собой рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки или рак легкого.
86. Способ по любому из пп. 80-82, в котором указанный рак представляет собой саркому, карциному или лимфому.
87. Способ по любому из пп. 74-86, дополнительно включающий введение указанному млекопитающему по меньшей мере одной дополнительной терапии.
88. Способ по любому из пп. 74-86, дополнительно включающий введение указанному млекопитающему по меньшей мере одного ингибитора иммунных контрольных точек.
89. Способ по п. 88, в котором ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой агент против PD-1 или агент против PD-L1.
90. Способ по п. 89, в котором указанный агент против PD-1 или агент против PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, лабролизумаб, авелумаб, дурвалумаб или атезолизумаб.
91. Способ по любому из пп. 74-90, в котором указанное млекопитающее представляет собой человека.