

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035465**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.06.22**(21) Номер заявки  
**201890002**(22) Дата подачи заявки  
**2016.06.06**(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 9/06** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)

**(54) 7-ЗАМЕЩЕННЫЕ 1-АРИЛ-НАФТИРИДИН-3-АМИДЫ КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M2, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **15171127.2; 16156676.5**(32) **2015.06.09; 2016.02.22**(33) **EP**(43) **2018.04.30**(86) **PCT/EP2016/062737**(87) **WO 2016/198342 2016.12.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙЕР ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

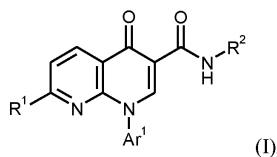
(72) Изобретатель:

**Теллер Хенрик, Штрауб Александ  
(DE), Брехманн Маркус (US), Мюллер****Томас, Майнингхаус Марк, Новак-Реппель Катрин, Тинель Ханна, Мюнтер Клаус, Флигнер Даниела, Мондритцки Томас, Бульгадакис Арапинис Мелисса, Марквардт Тобиас, Вакалопулос Александрос (DE), Ребшток Аннэ-Зофи (FR), Виттнер Маттиас Беат (CH)**

(74) Представитель:

**Беляева Е.Н. (BY)**(56) **EP-A1-1650192  
WO-A1-2005028451**

(57) Изобретение касается положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M2, в частности новых 7-замещенных 1-арил-нафтиридин-3-амидов карбоновой кислоты, которые описываются общей формулой (I)



в которой заместители  $R^1$ ,  $Ar^1$ ,  $R^2$  имеют значения, указанные в одном из пп.1-5 формулы изобретения. Также изобретение касается способов получения соединений формулы (I), промежуточных соединений, используемых в этих способах получения. Изобретение также относится к применению соединений формулы (I) отдельно или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также к лекарственным средствам для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

**B1****035465****035465****B1**

Изобретение касается положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M2, в частности 7-замещенной 1-арил-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты, способа их получения, их применения отдельно или в комбинации для лечения и/или профилактики заболеваний, а также лекарственного средства, содержащего эти соединения, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы и/или заболеваний почек.

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

M2-тип (M2R) преимущественно экспримируется в сердце. На клеточном уровне стимуляция M2R агонистом ацетилхолином вызывает ингибицию аденилциклазы и активирование выпрямленного внутрь калиевого канала (KACH-канал, GIRK англ.: G protein activated inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel; также Kir3.x). Таким образом увеличивается проходимость калия, что приводит к гиперполяризации мышечных клеток.

В соответствии с этим клетки становятся менее деполяризуемыми, что приводит к негативно хронотропному и дромotropному воздействию, что снижает частоту сердечных сокращений. M2R является основным медиатором парасимпатического контроля сердечной функции, которая управляется блуждающим нервом. При этом правый блуждающий нерв через синусовые узлы уменьшает частоту сердечных сокращений, левый блуждающий нерв через атриовентрикулярные узлы (AB-узлы) преимущественно увеличивает атриовентрикулярное время проведение. В общей сложности, по сравнению с симпатическим нервом, влияние блуждающего нерва на частоту сердечных сокращений в покое сильнее. Таким образом, влияние стимуляции M2R противоположно влиянию бета-адренергической стимуляции.

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

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

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

О положительно аллостерическом M4R и M2R-лиганде LY2119620 (3-амино-5-хлор-N-циклопропил-4-метил-6-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси]тиено[2,3-b]пиридин-2-карбоксамиде)

свидетельствует кристаллическая структура в комплексе с M2R. Аллостерическое место соединения M2R находится рядом, но четко отделено от ортостерического место соединения и по сравнению с другими мускариновыми субтипами рецепторов показывает незначительную стабилизацию или обнаруживает больше отличий последовательностей (Kruse et al., *Nature*, 2013, 504, 101-106). LY2119620 описан как неселективный M2R/M4R положительно аллостерический модулятор (Croy et al., *Molecular Pharmacology*, July 2014, 86, 1, 106-115; Schober et al., *Molecular Pharmacology*, July 2014, 86, 1, 116-123).

M2R, как компонент автономной нервной системы, играет важную роль в патогенезе и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Автономный дисбаланс отличается парасимпатическим ослаблением (ослаблением блуждающего нерва), и доминирование симпатической нервной системы тесно связано с повышением уровня заболеваемости и смертности. Клиническое и прогностическое значение автономного дисбаланса в достаточной мере задокументировано в различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, включая сердечную недостаточность, нарушение сердечного ритма, ишемию/реперфузию (I/R), гипертензию (He et al., *Br. J. Pharmacol.* 2014, Epub) и хронические заболевания почек (Ranpuria et al., *Nephrol Dial Transplant.* 2008, 23(2), 444-4499). У пациентов с такими коморбидностями, как диабет, нарушение вегетативной регуляции может повышать уровень заболеваемости и смертности (Vinik et al., *Diabet Med*, 2011, 28(6), 643-651). Такие нарушения функций барорецепторных рефлексов, как гипертонический криз или нестабильность высокого кровяного давления, часто сопровождают острую фазу ишемического или геморрагического паралича в качестве признака нарушения автономной нервной системы (Sykora et al., *Stroke*, 2009, 40(12), 678-682).

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

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

Тем временем, основываясь на экспериментальных доклинических данных, провели первые клинические исследования для вагусной стимуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, как уже описывалось при лечении эпилепсии и депрессии. Эффект укрепления парасимпатической нервной системы с помощью прямой стимуляции блуждающего нерва (VNS) был установлен во время рандомного исследования наблюдением 32 пациентов с левожелудочковой (LV) систолической дисфункцией, причем результаты указывают на то, что раздражение блуждающего нерва оказывает положительное воздействие на качество жизни, способность переносить физическую нагрузку и LV-реконструкцию (De Ferrari GM et al., *Eur. Heart J.*, 2011, 32, 847-855). В мультицентрическом открытом исследовании ANTHEM-FIF дополнительно к стандартному лечению проверили надежность, совместимость и эффективность стимуляции блуждающего нерва у пациентов с хронической стабильной, симптоматической сердечной недостаточностью с сокращенной фракцией выброса (HFref) (Premchand R.K. et al., *J. Card. Fail.*, 2014, 20(11), 808-816). Применяемая в этом исследовании непрерывная стимуляция блуждающего нерва привела к улучшению фракции выброса, нестабильности частоты сердечных сокращений, NYHA-класса и качества жизни. Первые клинические исследования с контрольной группой плацебо NECTAR-HF, напротив, не показали значительного воздействия стимуляции блуждающего нерва на сер-

дечную функцию HF пациентов через 6 месяцев (Zannad et al., *Eur. Heart J.*, 2015, 36(7), 425-433), смогли только улучшить качество жизни. Исследования INOVATE-HF с 650 HF пациентами не смогли показать результата этого лечения в отношении уровня смертности и госпитализации. (Gold et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016, Mar 29. pii: S0735-1097(16)32404-4. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525). Качество жизни и дистанция спортивной ходьбы были значительно улучшены.

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

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

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

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

Задачей данного изобретения является получение и изготовление новых веществ, которые представляют собой сильные, позитивно аллостерические модуляторы мускаринового рецептора M2 и которые могут подходить для лечения и/или профилактики, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

1-Бензилзамещенные 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты в качестве аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 для лечения таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и шизофрения, описаны в (Scammells et al., *ACS Chem. Neurosci.*, 2013, 4(7), 1026-1048; Mistry et al., *J. Med. Chem.* 2013, 56, 5151-5172.). Также из EP 0945435 B1 известны производные пиридонкарбоновой кислоты, которые также обнаруживают антибактериальную активность. В WO 2002/085886-A2, WO 2003/050107-A1 и WO 2005/026145-A2 представлены производные 7-пиперидинозамещенной хинолон-карбоновой кислоты, а также в WO 2005/026165-A1 и WO 2005/049602-A1 представлены различные производные 7-пирролидинозамещенной хинолон-карбоновой кислоты, а также в EP 1650192-A1 описаны специальные производные 7-азетидинилхинолон-карбоновой кислоты с антимикробной/антибактериальной активностью. Из WO 2005/009971-A1 и JP 2005012561 известны производные хинолона, которые можно применять в качестве блокаторов агрегации тромбоцитов.

Данное изобретение касается положительно аллостерических модуляторов мускариновых рецепторов M2 для применения при лечении и/или профилактике заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний и/или заболеваний почек.

Неожиданно было обнаружено, что положительно аллостерические модуляторы мускаринового рецептора M2, в частности, подходят для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, предпочтительно согласно ранее названному списку показаний.

Позитивно аллостерические M4R и M2R-лиганды LY2119620 предпочтительно связаны с нейронными и психическими заболеваниями (Croy et al., *Molecular Pharmacology*, July 2014, 86, 1, 106-115). Молекулы с профилем, который соответствует или похож на LY2119620, не подходят для селективно аллостерической модуляции мускаринового рецептора M2 и, таким образом, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний без побочных эффектов согласно ранее названному списку показаний.

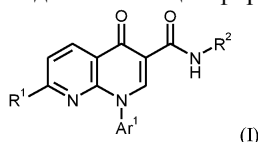
В предпочтительной форме выполнения данного изобретения положительно аллостерические модуляторы согласно изобретению мускариновых рецепторов M2 обнаруживают селективность субтипа для M2-рецептора относительно позитивно аллостерического действия.

В особенно предпочтительной форме выполнения изобретения они обнаруживают в пределах концентрации 1-10 мкМ идентичную или более высокую селективность по отношению к мускариновому рецептору M2, чем по отношению к мускариновому рецептору M4. Далее предпочтительным является то, что селективность аллостерического модулятора по отношению к мускариновому рецептору M2 выше по меньшей мере в 1,1, 1,2, 1,3 или особенно предпочтительно в 1,4-раза, чем по отношению к мускариновому рецептору M4.

В другой предпочтительной форме выполнения изобретения они обнаруживают в пределах концентрации 5-20 мкМ селективность по отношению к мускариновому рецептору M2 выше по меньшей мере в 4 раза, чем по отношению к мускариновому рецептору M4. Предпочтительным является то, что селективность аллостерического модулятора по отношению к мускариновому рецептору M2 выше по меньшей мере 4,2-кратно, 4,3-кратно, 4,4-кратно, 4,5-кратно, 4,6-кратно, 4,7-кратно, 4,8-кратно, 4,9-кратно, 5-кратно, 5,1-кратно, 5,2-кратно, 5,3-кратно, 5,4-кратно, 5,5-кратно, 5,6-кратно, 5,7-кратно или особенно предпочтительно 5,8-кратно, чем по отношению к мускариновому рецептору M1.

При этом селективность определяется как коэффициент соответствующего, вызванного модуляцией аллостерического сдвига  $EC_{50}$ -значения кривой ACh-доза-воздействие для рецептора M2 сравнительно с другим соответствующим Mx-типом рецептора. Для точного определения упомянутого коэффициента сначала нашли  $EC_{50}$ -значение кривой ACh-доза-воздействие для соответствующих рецепторов ("EC<sub>50</sub> ACh"). Затем определили аллостерический сдвиг  $EC_{50}$ -значения ACh ("Shift EC<sub>50</sub>") после введения 1 или 10 мкМ испытуемого аллостерического модулятора. Для этого особенно подходит протокол, описанный на стр. 610-612, часть B-3 функционального испытания по высвобождению Ca<sup>2+</sup> фирмы Eurofins (GPCRProfiler® "Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors"). Затем образовали коэффициенты аллостерического сдвига для рецептора M2 сравнительно с соответствующим Mx-рецептором (z.B. M1R, M4R), которые со своей стороны являются величиной для соответствующей селективности.

Изобретение касается, в частности, соединения общей формулы (I)



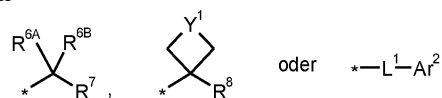
в которой R<sup>1</sup> означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

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

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

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный или частично ненасыщенный 3-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или SO<sub>2</sub> в качестве кольцевого члена, причем 3-6-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл могут быть замещены соответственно 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидрокси, гидроксикарбонила, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкиламинокарбонилем, -NHC(=O)R<sup>22A</sup>, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>22B</sup>, и дополнительно до четырех раз фтором, где R<sup>22A</sup> и R<sup>22B</sup> означают независимо друг от друга (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил или циклопропил и где (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси и до четырех раз фтором;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

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

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

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, циклопропил или циклобутил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен до пяти раз, а циклопропил и циклобутил до четырех раз фтором;

Y<sup>1</sup> означает -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- или -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, где k означает 0, 1, 2 или 3;

R<sup>8</sup> означает до пяти раз замещенный фтором (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкил, метил или трифторметоксиметил;

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -C(R<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>)-(C(R<sup>10A</sup>R<sup>10B</sup>))<sub>m</sub>-, где m означает 0 или 1;

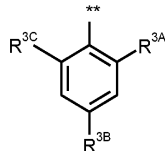
R<sup>9A</sup> означает водород или метил;

R<sup>9B</sup> означает водород, метил, трифторметил, пentaфторэтил или трифторметоксиметил;

R<sup>10A</sup> и R<sup>10B</sup> независимо друг от друга означают водород или метил;

Ar<sup>2</sup> означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом или означает 5-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл, причем 5-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, трифторметилом и дополнительно до четырех раз фтором;

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



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

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

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

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

а также физиологически не вызывающие сомнений соли.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их физиологически не вызывающие сомнений соли, содержащие формулу (I) соединения следующих названных формул и их физиологически не вызывающие сомнений соли, а также содержащие формулу (I), названные в последующем как примеры выполнения соединения и их физиологически не вызывающие сомнений соли, насколько названные в последующем содержащие формулу (I) соединения уже не означают соли, сольваты и сольваты солей.

В качестве солей в рамках данного изобретения предпочитают физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического применения, однако их можно использовать, например, для изолирования, очистки или хранения соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфонокислоты, этансульфонокислоты, толуолсульфонокислоты, бензолсульфонокислоты, нафталиндисульфокислоты, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, молочной, винной, яблочной, лимонной, фумаровой, малеиновой и бензойной кислоты.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат также соли обычных оснований, как например и предпочтительно, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочно-земельных металлов (например, соли кальция и магния), соли цинка, а также соли аммония, производные от аммиака или органических аминов с 1-16 C-атомами, как например и предпочтительно, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, DIPEA, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, диэтиламиноэтанол, прокаин, дициклогексиламин, дибензиламин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, аргинин, лизин, 1,2-тилендиамин.

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

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры, диастереомеры и их смеси. Из таких смесей энантио-

меров и/или диастереомеров можно изолировать стереоизомерные единые компоненты известным способом. Для этого предпочтительно применяют хроматографический способ, в частности ВЭЖХ-хроматографию ахиральных или хиральных фаз разделения. В случае применения карбоновой кислоты в качестве промежуточного или конечного продукта также альтернативно можно проводить разделение через диастереометрическую соль с помощью хиральных аминных оснований.

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

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

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

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

Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в общем, можно получать с помощью способов, известных специалисту, как представлено на описанных здесь схемах и/или примерах, с помощью замещения реакции изотопическим вариантом реакции, предпочтительно реакцией, содержащей дейтерий. В зависимости от желаемого места дейтеризации в некоторых случаях можно встраивать дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  или непосредственно сразу в соединения, или в реакции, которые можно применять для синтеза подобных соединений (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Em. J., 2007, 13, 4052). Полезным реагентом для встраивания дейтерия в молекулу также является газ дейтерия. Быстрым способом встраивания дейтерия является каталитическая дейтеризация олефиновых соединений (H.J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J.R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34(6), 1889) и ацетиленовых соединений (N.H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74(12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron, 2011, 52, 3865). Для прямого обмена водорода на дейтерий в углеводородах, содержащих функциональные группы, также можно использовать металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газа дейтерия (J.G. Atkinson et al., патент США 3966781). Различные, содержащие дейтерий реагенты и компоненты для синтеза имеются в торговле, представленные такими фирмами, как, напри-

мер, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Йорк, США. Другая информация относительно существующих технологий обмена дейтерий-водород находится, например, в Hanzlik et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3992-3997; R.P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 160, 844; P.J. Reider et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman et al., *Carcinogenesis*, 1993, 16(4), 683-688; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun et al., WO 2012/112363.

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

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

Соединения общей формулы (I) могут обнаруживать много потенциальных позиций воздействия для метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и профиль обмена веществ можно выбирать содержащие дейтерий соединения общей формулы (I) с определенным образом одного или нескольких видов обмена дейтерий-водород. Особенно атом/атомы дейтерия содержащих дейтерий соединений общей формулы (I) связаны с атомом углерода и/или стоит/стоят в позициях соединения общей формулы (I), которые означают позиции воздействия для энзимов обмена веществ, как, например, цитохром P<sub>450</sub>.

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

Алкил и "алк" и "алкил" в алкокси, алкилсульфонил, алкиламинокарбонилокси и алкоксикарбонил означают линейный или разветвленный алкильный остаток, как правило, с 1-6, предпочтительно 1-4 атомами углерода, например и предпочтительно, означают метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, изобутил (2-метил-проп-1-ил), н-пентил и н-гексил.

Алкокси, например и предпочтительно, означает метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, трет-



бутоксиды, н-пентоксиды и н-гексоксиды.

Алкиламинокарбонилокси означает алкиламинокарбонилоксильный остаток с одним или двумя (выбранными независимо друг от друга) заместителями алкила. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкиламинокарбонилокси означает, например, моноалкиламинокарбонилокси-остаток с 1-3 атомами углерода или диалкиламинокарбонилокси-остаток соответственно с 1-3 атомами углерода на заместитель алкила. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы метиламинокарбонилокси, этиламинокарбонилокси, н-пропиламинокарбонилокси, изопрпиламинокарбонилокси, трет-бутиламинокарбонилокси, н-пентиламинокарбонилокси, н-гексиламинокарбонилокси, N,N-диметиламинокарбонилокси, N,N-диэтиламинокарбонилокси, N-этил-N-метиламинокарбонилокси, N-метил-N-н-пропиламинокарбонилокси, N-изопропил-N-н-пропиламинокарбонилокси, N-трет-бутил-N-метиламинокарбонил, N-этил-N-н-пентиламинокарбонил и N-н-гексил-N-метиламинокарбонилокси.

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

Алкоксихарбонил, например и предпочтительно, означает метоксихарбонил, этоксихарбонил, н-прококсихарбонил, изопрококсихарбонил, трет-бутоксихарбонил, н-пентоксихарбонил и п-гексоксихарбонил.

Карбоцикл в рамках данного изобретения означает моно-, би-, три- или спироциклический, насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл с 3-10 кольцевыми атомами и содержащий до двух двойных связей. Моноциклический насыщенный карбоцикл называют синонимом циклоалкил. Например, должны быть названы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептенил, циклогептаденил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]децил. Предпочтительным является моноциклический циклоалкил с 3-6 атомами углерода, а также бициклический или трициклический ненасыщенный карбоцикл с 7-10 атомами углерода. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло [1.1.1]пентил, спиро[2.5]октил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]децил.

Циклоалкил в рамках изобретения означает моноциклическую насыщенную циклоалкильную группу, как правило, с 3-8, предпочтительно 3-6 атомами углерода, например и предпочтительно, означает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Гетероциклический означает моно-, поли- или спироциклический, предпочтительно моно-, би- или спироциклический, неароматический гетероциклический остаток, как правило, с 3-10 кольцевыми атомами и содержащий до 3, предпочтительно до 2 гетероатомов и/или гетерогрупп из ряда N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Гетероциклические остатки могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Предпочтительными являются 4-6-членные моноциклические насыщенные гетероциклические остатки с одним атомом азота, а также остатки с одним другим гетероатомом из ряда N, O, S, SO и SO<sub>2</sub>, а также 6-10-членные бициклические насыщенные гетероциклические остатки с одним атомом азота, а также остатки с одним другим гетероатомом из ряда N, O, S, SO и SO<sub>2</sub>. Например, в качестве предпочтительных должны быть названы азиридины, азетидины, пирролидины, пиперидины, пиперазины, оксазолидины, тиазолидины, тиадиазолидины, имидазолидины, имидазолидин-2-илиден, морфолины, азаспиро[2.4]гептил, азаспиро[3.3]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, азабицикло[3.2.1]октил, пергидропирроло[3,4-с]пирролил.

Галоген означает фтор, хлор, бром и йод.

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

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

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуг, заболевание, повреждение или расстройство, связанное со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомы такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

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

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

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает  $NR^4R^5$ , где

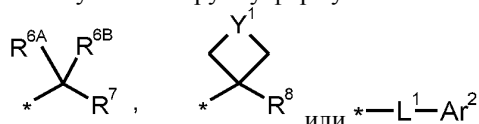
$R^4$  означает водород, метил, до трех раз замещенный фтором ( $C_2-C_4$ )алкил или ( $C_3-C_6$ )циклоалкил;

$R^5$  означает ( $C_1-C_6$ )алкил, ( $C_3-C_6$ )циклоалкил или ( $C_1-C_4$ )алкилсульфонил, причем ( $C_1-C_6$ )алкил и ( $C_3-C_6$ )циклоалкил могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, метилом, дифторметилом, трифторметилом, гидроксидом, оксо-, метокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, циано- и дополнительно до четырех раз фтором; или

$R^4$  и  $R^5$  образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный или частично ненасыщенный, 3-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или  $SO_2$  в качестве кольцевого члена,

причем 3-6-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл могут быть замещены соответственно 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы ( $C_1-C_4$ )алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксидом, оксо-, ( $C_1-C_3$ )алкокси-, дифторметокси-, трифторметокси-, циано-, ( $C_1-C_3$ )алкоксикарбонила, аминокарбонила, моно( $C_1-C_3$ )алкиламинокарбонил-оксидом, и дополнительно до четырех раз фтором, где ( $C_1-C_4$ )алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидроксидом, ( $C_1-C_3$ )алкокси- и до четырех раз фтором;

$R^2$  означает трет-бутил, 2-метилбутил или группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или ( $C_1-C_4$ )алкил;

$R^{6B}$  означает водород, трифторметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает ( $C_1-C_4$ )алкил или циклопропил, причем ( $C_1-C_4$ )алкил может быть замещен до пяти раз, а циклопропил - до четырех раз фтором;

$Y^1$  означает  $-(CH_2)_k-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$  или  $-CH_2-O-CH_2-$ , где k означает 1, 2 или 3;

$R^8$  означает до пяти раз замещенный фтором ( $C_1-C_2$ )алкил;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}-(CR^{10A}R^{10B})_m-$ , где m означает 0 или 1;

$R^{9A}$  означает водород или метил;

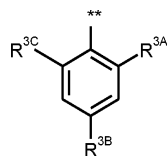
$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил, пentaфторэтил или трифторметоксиметил;

$R^{10A}$  и  $R^{10B}$  независимо друг от друга означают водород или метил;

$Ar^2$  означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором, ( $C_1-C_3$ )алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом,

или означает 7-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл, причем 7-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл может быть замещен до трех раз, одинаково или различно, ( $C_1-C_3$ )алкилом, трифторметилом и дополнительно до четырех раз фтором;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор, хлор или трифторметил;

$R^{3B}$  означает водород или фтор;

$R^{3C}$  означает водород, фтор или хлор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

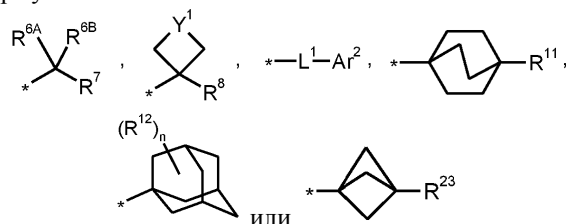
Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  означает водород или метил и  $R^5$  означает ( $C_1-C_4$ )алкил или метилсульфонил, причем ( $C_1-C_4$ )алкил может быть замещен до двух раз гидроксидом и дополнительно до трех раз фтором; или

$R^4$  и  $R^5$  образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных гетероатома из ряда N, O, S, SO или  $SO_2$  в качестве кольцевого члена, причем 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл

могут быть замещены соответственно 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидрокси, оксо, метокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметила, циано, метоксикарбонила, аминокарбонила, монометиламинокарбонилокси, и дополнительно до четырех раз фтором;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

R<sup>6A</sup> означает водород или метил;

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

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, циклопропил или циклобутил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором;

Y<sup>1</sup> означает -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, -CF<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- или -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, где k означает 0, 1, 2 или 3;

R<sup>8</sup> означает метил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил;

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>-, где R<sup>9A</sup> означает водород или метил;

R<sup>9B</sup> означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

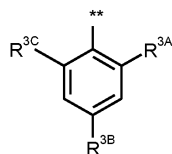
Ar<sup>2</sup> означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> и R<sup>23</sup> независимо друг от друга означают водород, фтор, метил, этил или трифторметил;

n означает число 1 или 2,

причем, в случае если заместитель R<sup>12</sup> встречается два раза, его значения независимо друг от друга могут быть одинаковыми или различными;

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



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

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

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

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

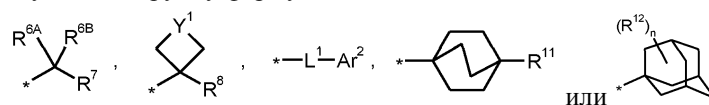
а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

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

R<sup>1</sup> означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> означает водород или метил и R<sup>5</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или метилсульфонил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть замещен гидроксидом и дополнительно до трех раз фтором; или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать дополнительный гетероатом из ряда N, O, S, SO или SO<sub>2</sub> в качестве кольцевого члена, причем 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл могут быть замещены соответственно 1-4 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, гидроксипропила, гидрокси, оксо, метокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметила, циано, метоксикарбонила, аминокарбонила, монометиламинокарбонилокси, и дополнительно до четырех раз фтором;

R<sup>2</sup> означает трет-бутил или группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

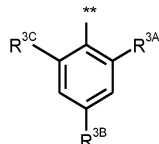
R<sup>6A</sup> означает водород или метил;

R<sup>6B</sup> означает водород, трифторметил или трифторметоксиметил;

R<sup>7</sup> означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или циклопропил, причем (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил может быть до пяти раз замещен фтором;

Y<sup>1</sup> означает -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O- или -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, где k означает 1, 2 или 3;

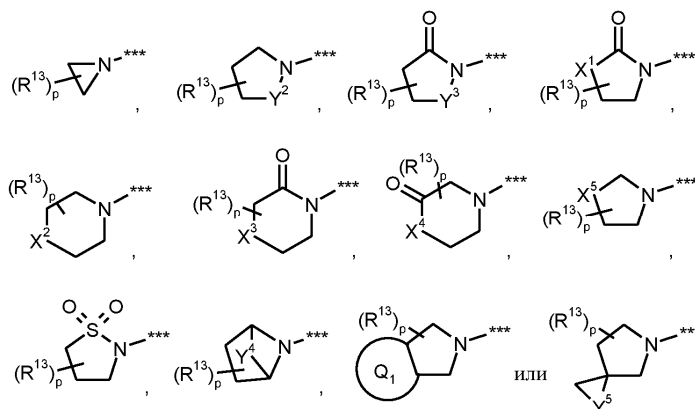
R<sup>8</sup> означает метил или трифторметил;  
 L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>-, где R<sup>9A</sup> означает водород или метил;  
 R<sup>9B</sup> означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;  
 Ar<sup>2</sup> означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом;  
 R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо друг от друга означают водород, фтор, метил, этил или трифторметил;  
 n означает число 1 или 2,  
 причем, в случае если заместитель R<sup>12</sup> встречается два раза, их значения могут быть одинаковыми или различными;  
 Ar<sup>1</sup> означает группу формулы



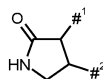
где \*\* указывает место присоединения к N-атому;  
 R<sup>3A</sup> означает фтор, хлор или трифторметил;  
 R<sup>3B</sup> означает водород или фтор;  
 R<sup>3C</sup> означает водород, фтор или хлор,  
 а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой

R<sup>1</sup> означает группу формулы

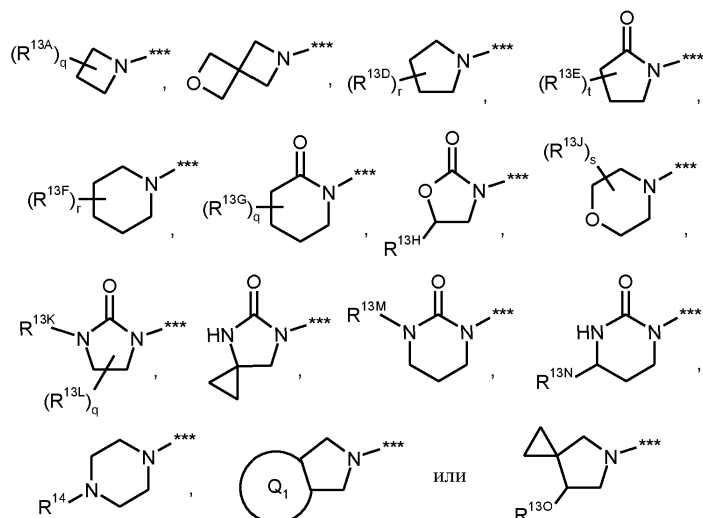


где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца;  
 Y<sup>2</sup> и Y<sup>3</sup> независимо друг от друга означают связь, -CH<sub>2</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;  
 Y<sup>4</sup> означает -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- или -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;  
 Y<sup>5</sup> означает -CF<sub>2</sub>-;  
 X<sup>1</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> независимо друг от друга означают -O- или -NH-;  
 X<sup>2</sup> означает -O- или -NR<sup>14</sup>-, где R<sup>14</sup> означает водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкоксикарбонил или аминокарбонил;  
 X<sup>5</sup> означает S(O)<sub>t</sub>, где t означает 0, 1 или 2;  
 кольцо Q<sub>1</sub> вместе с атомами, к которым оно присоединено, означает 3-членный насыщенный карбоцикл,  
 причем 3-членный насыщенный карбоцикл может быть замещен один раз гидроксигруппой, гидроксиметил-группой или до двух раз фтором,  
 или означает группу формулы

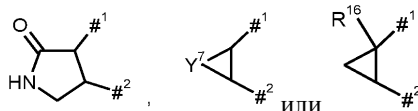


где #<sup>1</sup> и #<sup>2</sup> указывают место присоединения к C-атому пирролидинового кольца;  
 R<sup>13</sup> означает фтор, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкил, дифторметил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксипропил, метокси, дифторметокси, трифторметокси, метоксиметил, циано, метоксикарбонил или монометиламиноксигруппы;  
 p означает число 0, 1, 2, 3 или 4,  
 причем, в случае если заместители R<sup>13D</sup>, R<sup>13E</sup>, а также R<sup>13F</sup> встречаются несколько раз, их значения могут быть соответственно одинаковыми или различными.  
 Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой  
 R<sup>1</sup> означает NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> означает водород или метил и R<sup>5</sup> означает метил, изопропил,

2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил или 2-гидроксипропил, или означает присоединенный через атом азота 4-6-членный моноциклический или 6-8-членный бициклический гетероцикл формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца; кольцо  $Q_1$  означает группу формулы



где  $\#1$  и  $\#2$  указывают место присоединения пирролидинового кольца к С-атому;

$Y^7$  означает  $-CF_2-$  или  $-CHR^{15}-$ , где  $R^{15}$  означает метоксиметил;

$R^{16}$  означает гидрокси;

$R^{13A}$  означает фтор, гидрокси, гидроксиметил, метил, трифторметил или метокси;

$R^{13D}$  означает водород, фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил, метокси или дифторметокси;

$R^{13E}$  означает водород, фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил или метокси;

$R^{13F}$  означает фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил или циано;

$R^{13G}$  означает фтор или гидрокси;

$R^{13H}$  означает водород, метил, гидроксиметил, аминокарбонил или метоксикарбонил;

$R^{13J}$  означает оксо, гидроксиметил или дифторметил;

$R^{13K}$  означает водород, метил или 2-гидроксиэтил;

$R^{13L}$  означает водород или метил;

$R^{13M}$  означает этил, 2-гидроксиэтил или циано;

$R^{13N}$  означает водород или этил;

$R^{13O}$  означает водород или гидрокси;

$R^{14}$  означает метил, метоксикарбонил или аминокарбонил;

$q$  означает число 0, 1 или 2;

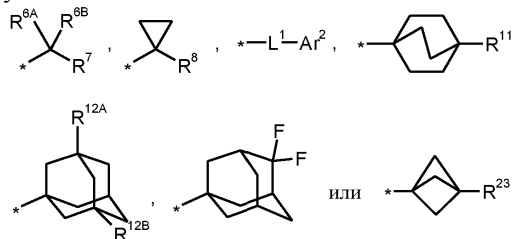
$r$  означает число 0, 1, 2 или 3;

$s$  означает число 0 или 1;

$t$  означает число 0, 1, 2, 3 или 4,

причем в случае, если заместители  $R^{13A}$ ,  $R^{13D}$ ,  $R^{13E}$ ,  $R^{13F}$ ,  $R^{13G}$ ,  $R^{13J}$ , а также  $R^{13L}$  встречаются несколько раз, их значения могут быть соответственно одинаковыми или различными;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{8A}$  означает водород или метил;

$R^{8B}$  означает метил, этил, циклопропил, трифторметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-метил-проп-1-ил, трифторметил, ди-

фторметил, пентафторэтил, 2,2,2-трифторэтил или циклопропил;

$R^8$  означает 2,2,2-трифторэтил;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}$ -, где  $R^{9A}$  означает водород или метил;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

$Ar^2$  означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом;

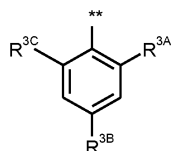
$R^{11}$  означает водород, фтор или метил;

$R^{12A}$  означает водород, фтор, метил, этил или трифторметил;

$R^{12B}$  означает водород или фтор;

$R^{23}$  означает водород, фтор или трифторметил;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор;

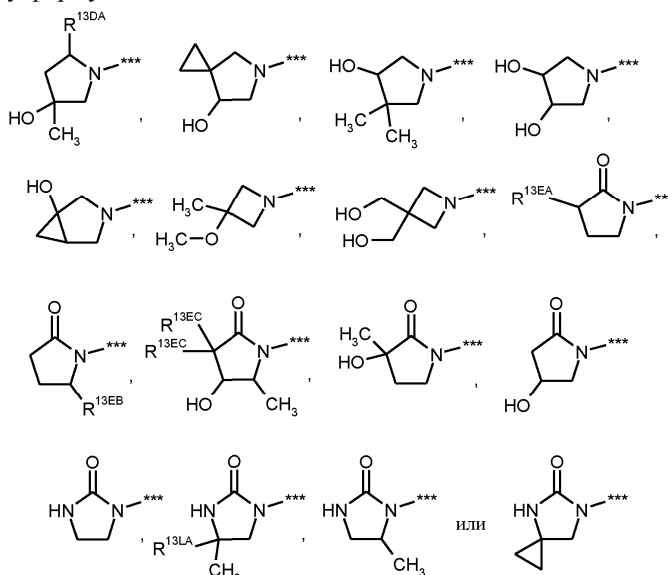
$R^{3B}$  означает водород или фтор;

$R^{3C}$  означает водород, фтор или хлор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

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

$R^1$  означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца;

$R^{13DA}$  означает водород или метил;

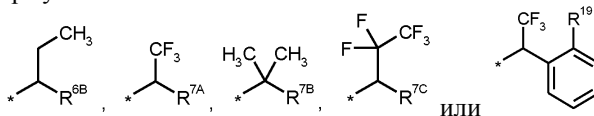
$R^{13EA}$  означает гидроксид или гидроксиметил;

$R^{13EB}$  означает метил или гидроксиметил;

$R^{13EC}$  означает водород или метил;

$R^{13LA}$  означает водород или метил;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения амидной группы к N-атому;

$R^{6B}$  означает трифторметоксиметил;

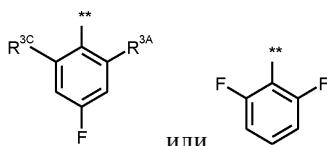
$R^{7A}$  означает метил, этил, трифторметил или циклопропил;

$R^{7B}$  означает трифторметил, дифторметил или 2,2,2-трифторэтил;

$R^{7C}$  означает метил или этил;

$R^{19}$  означает хлор;

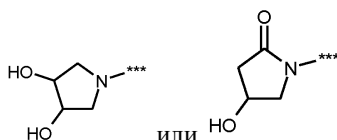
$Ar^1$  означает группу формулы



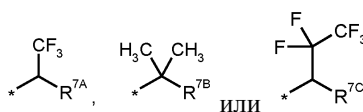
где \*\* указывает место присоединения к N-атому;  
 $R^{3A}$  означает фтор или хлор;  
 $R^{3C}$  означает водород или фтор,  
 а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

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

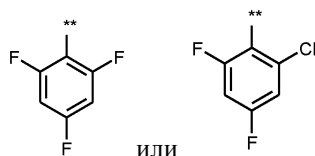
$R^1$  означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца  
 $R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;  
 $R^{7A}$  означает этил, трифторметил или циклопропил;  
 $R^{7B}$  означает трифторметил;  
 $R^{7C}$  означает метил или этил;  
 $R^1$  означает группу формулы

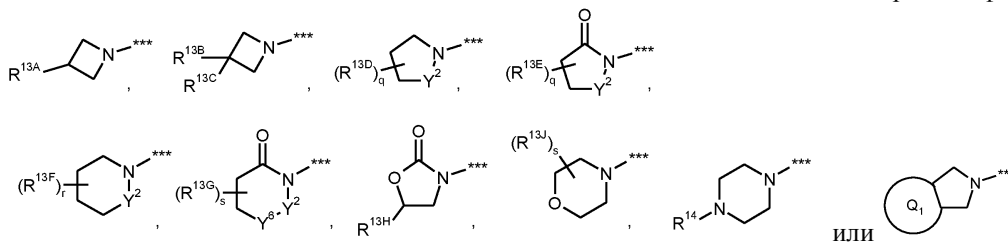


где \*\* указывает место присоединения к N-атому,  
 а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

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

$R^1$  означает  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  означает водород или метил; и

$R^5$  означает метил, изопропил, 2,2-дифторэтил или 2,2,2-трифторэтил или означает присоединенный через атом азота 4-6-членный моноциклический или 6-8-членный бициклический гетероцикл формулы

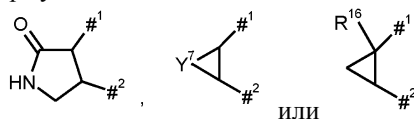


где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца

$Y^2$  означает  $-CH_2-$ ;

$Y^6$  означает  $-CH_2-$  или  $-CF_2-$ ;

кольцо  $Q_1$  означает группу формулы



где #<sup>1</sup> и #<sup>2</sup> указывают место присоединения пирролидинового кольца к C-атому;

$Y^7$  означает  $-CH_2-$  или  $-CHR^{15}-$ , где  $R^{15}$  означает метоксиметил;

$R^{16}$  означает гидроксид;

$R^{13A}$  означает фтор, гидроксид или гидроксиметил;

$R^{13B}$  означает гидроксид;

$R^{13C}$  означает трифторметил;

$R^{13D}$  означает фтор, метил, гидроксид, гидроксиметил, метокси или дифторметокси;

$R^{13E}$  означает фтор, метил, гидроксид или метокси;

$R^{13F}$  означает фтор, метил, гидроксид, гидроксиметил или циано;

$R^{13G}$  означает гидроксид;

$R^{13H}$  означает водород, метил, гидроксиметил или метоксикарбонил;

$R^{13J}$  означает гидроксиметил или дифторметил;

$R^{14}$  означает метоксикарбонил или аминокарбонил;

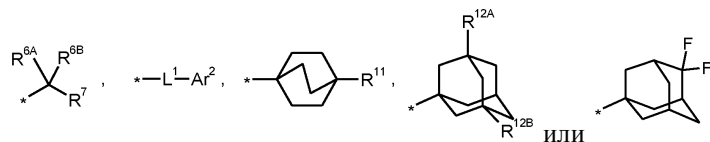
$q$  означает число 0, 1 или 2;

$r$  означает число 0, 1, 2 или 3;

$s$  означает число 0 или 1,

причем в случае, если заместители  $R^{13D}$ ,  $R^{13E}$  а также  $R^{13F}$  встречаются несколько раз, их значения могут быть соответственно одинаковыми или различными;

$R^2$  означает трет-бутил или группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или метил;

$R^{6B}$  означает трифторметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает метил, этил, n-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-метил-проп-1-ил, трифторметил или циклопропил;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}-$ , где  $R^{9A}$  означает водород или метил;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

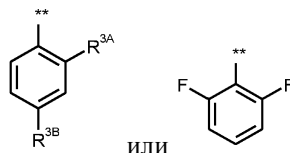
$Ar^2$  означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом;

$R^{11}$  означает водород, фтор или метил;

$R^{12A}$  означает водород, фтор, метил, этил или трифторметил;

$R^{12B}$  означает водород или фтор;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

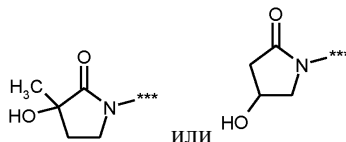
$R^{3A}$  означает фтор или хлор, и

$R^{3B}$  означает водород или фтор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

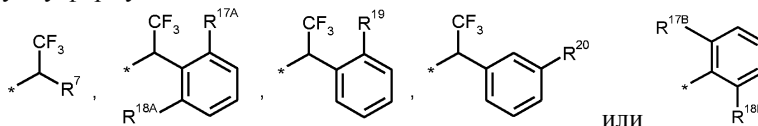
Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

$R^1$  означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^7$  означает этил или циклопропил;

$R^{17A}$  означает фтор или хлор;

$R^{18A}$  означает фтор;

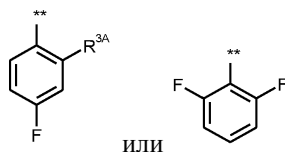
$R^{17B}$  и  $R^{18B}$  означают соответственно хлор;

$R^{19}$  означает фтор или хлор;

$R^{20}$  означает фтор;

$Ar^1$  означает группу формулы



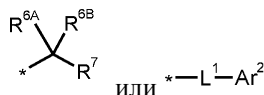


где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает трет-бутил или группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или метил;

$R^{6B}$  означает трифторметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-метил-проп-1-ил, трифторметил или циклопропил;

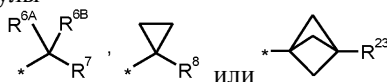
$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}$ -, где  $R^{9A}$  означает водород или метил;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

$Ar^2$  означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или метил;

$R^{6B}$  означает метил, этил, циклопропил, трифторметил или трифторметоксиметил;

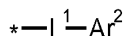
$R^7$  означает метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-метил-проп-1-ил, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, 2,2,2-трифторэтил или циклопропил;

$R^8$  означает 2,2,2-трифторэтил;

$R^{23}$  означает водород, или трифторметил,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы

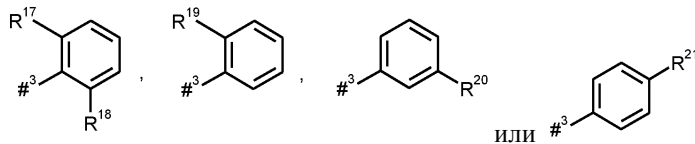


где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}$ -, где  $R^{9A}$  означает водород;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

$Ar^2$  означает фенил или группу формулы



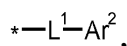
где #<sup>3</sup> отмечено как место соединения;

$R^{17}$  и  $R^{19}$  независимо друг от друга означают фтор, хлор, метил или трифторметил;

$R^{18}$ ,  $R^{20}$  и  $R^{21}$  независимо друг от друга означают фтор, хлор или метил,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



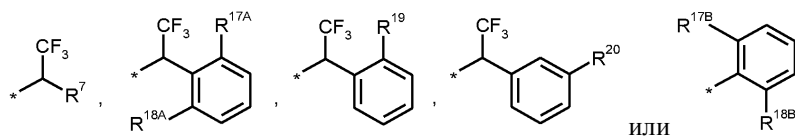
где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}$ -, где  $R^{9A}$  означает водород;

$R^{9B}$  означает метил, трифторметил или трифторметоксиметил,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

R<sup>7</sup> означает этил или циклопропил;

R<sup>17A</sup> означает фтор или хлор;

R<sup>18A</sup> означает фтор;

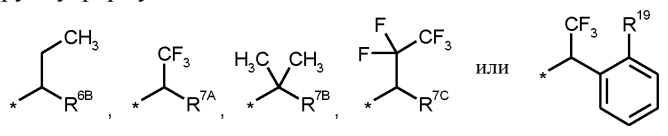
R<sup>17B</sup> и R<sup>18B</sup> означают соответственно хлор;

R<sup>19</sup> означает фтор или хлор;

R<sup>20</sup> означает фтор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

R<sup>6B</sup> означает трифторметоксиметил;

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

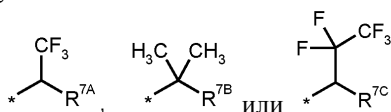
R<sup>7B</sup> означает трифторметил, дифторметил или 2,2,2-трифторэтил;

R<sup>7C</sup> означает метил или этил;

R<sup>19</sup> означает хлор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* указывает место присоединения амидной группы к N-атому;

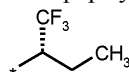
R<sup>7A</sup> означает этил, трифторметил или циклопропил;

R<sup>7B</sup> означает трифторметил;

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

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

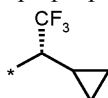
Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>2</sup> означает 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил, а также их физиологически не вызывающие

сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^2$  означает группу формулы

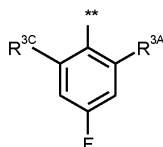


где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^7$  означает этил или циклопропил,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ar^1$  означает группу формулы



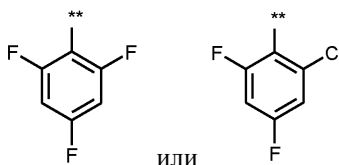
где \* \* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор, и

$R^{3C}$  означает водород или фтор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

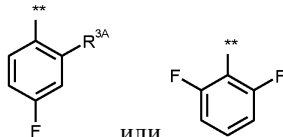
Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ar^1$  означает группу формулы



где \* \* указывает место присоединения к N-атому,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ar^1$  означает группу формулы

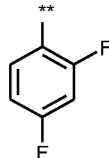


где \* \* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

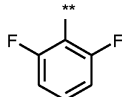
Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ar^1$  означает группу формулы



где \* \* указывает место присоединения к N-атому,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $Ar^1$  означает группу формулы

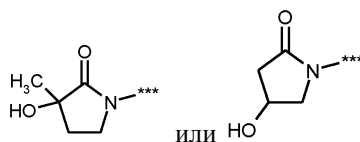


где \* \* указывает место присоединения к N-атому,

а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

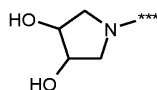
Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  означает водород или метил и  $R^5$  означает метил, изопропил, 2,2-дифторэтил, или 2,2,2-трифторэтил, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой  $R^1$  означает группу формулы



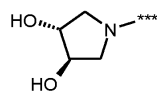
где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает группу формулы



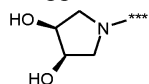
где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает транс-(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил формулы



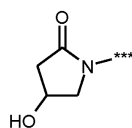
где \*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает цис-(R,S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил формулы



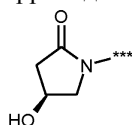
где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

Другая частная форма осуществления настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I), в которой R<sup>1</sup> означает (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца, а также их физиологически не вызывающие сомнений соли.

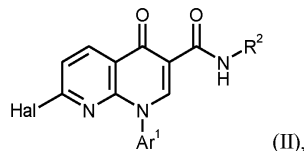
Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций.

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

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

Другим предметом изобретения является способ получения соединения формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что

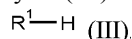
[A] соединение формулы (II)



в которой R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения и Hal означает фтор, хлор, бром или йод, пред-

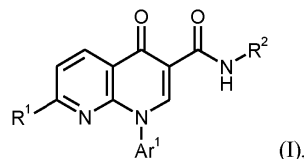
почтительно хлор,

преобразуют с помощью соединения формулы (III)



в которой  $R^1$  имеет вышеуказанное значение,

с получением амида карбоновой кислоты формулы (I) согласно изобретению



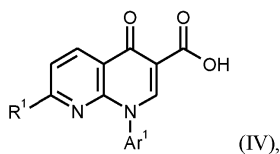
(I),

в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют вышеуказанные значения.

Полученные соединения формулы (I) при необходимости разделяют на их энантимеры и/или диастереомеры и/или соответствующими основаниями или кислотами превращают в их соли.

Другим предметом изобретения является способ получения соединения формулы (I) согласно изобретению, отличающийся тем, что

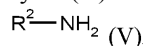
[B] соединение формулы (IV)



(IV),

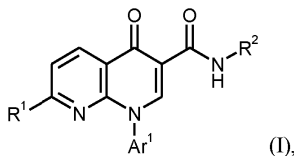
в которой  $R^1$  и  $Ar^1$  имеют вышеуказанные значения,

преобразуют с помощью соединения формулы (V)



в которой  $R^2$  имеет вышеуказанное значение,

с получением амида карбоновой кислоты формулы (I) согласно изобретению



(I),

в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют вышеуказанные значения.

Полученные соединения формулы (I) при необходимости разделяют на их энантимеры и/или диастереомеры и/или соответствующими основаниями или кислотами превращают в их соли.

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

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

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

Опосредованную переходными металлами реакцию сочетания для технологического этапа (II) + (III) → (I) в предпочтительной форме выполнения изобретения проводят в присутствии палладиевого катализатора. Подходящими палладиевыми катализаторами являются, например, ацетат палладия(II), хлорид палладия(II), бис-(трифенилфосфин)палладия(II)хлорид, бис-(ацетонитрил)палладия(II)хлорид,

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

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

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

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

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

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

При двухступенчатом проведении реакции с помощью полученных из (IV) хлоридов карбоновой кислоты или имидазолидов карбоновой кислоты проводят сочетание с аминным компонентом (V) в при-

сутствии обычного основания, как, например, карбоната натрия или калия, триэтиламина, DIPEA, N-метилморфолина (NMM), N-метилпиперидина (NMP), пиридина, 2,6-диметилпиридина, 4-N,N-диметиламинопиридина (DMAP), 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), метанолята натрия или калия, трет-бутилата натрия или калия или гидроксида натрия или калия.

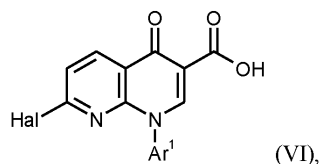
Сами имидазолиды карбоновой кислоты получают известным способом с помощью превращения (II) N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) при повышенных температурах (60-150°C) в соответствующем высококипящем растворителе, как N,N-диметилформамид (DMF). Получение хлоридов карбоновой кислоты проходит обычным способом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

Инертными растворителями для названных реакций сочетания - в зависимости от применяемого способа - являются, например, такие диэтиловые эфиры, как диэтиловый, диизопропиловый, метил-трет-бутиловый эфиры, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис-(2-метоксиэтиловый) эфир, такие углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан или циклогексан, такие галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или полярно-апротические растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, бутиронитрил, пиридин, диметилсульфоксид (DMCO), N,N-диметилформамид (DMF), N,N"-диметилпропиленмочевина (DMPU) или N-метилпирролидинон (NMP). Также можно использовать смеси этих растворителей. Предпочтительно используют N,N-диметилформамид (DMF). Реакцию сочетания проводят в общем при температурах 0-130°C, предпочтительно 20-30°C.

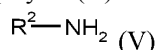
Предпочтительным методом сочетания является прямое замещение (II) аминным соединением (III) с помощью конденсирующего агента или активатора.

При двухступенчатом проведении реакции с помощью полученного из (IV) эфира карбоновой кислоты можно проводить сочетание с активированным аминным компонентом (V). Аминный компонент (V) предпочтительно активируют во время реакции с триметилалюминием (см. Tetrahedron Lett. 1977, 18, 4171-4174). В качестве инертного растворителя предпочтительно используют дихлорметан (DCM). Реакцию сочетания проводят в общем при температурах 0-130°C, предпочтительно при комнатной температуре.

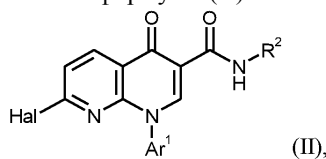
Соединение формулы (II) может быть получено на основании соединения карбоновой кислоты формулы (VI)



в которой Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, преобразуют с помощью соединения формулы (V)



в которой R<sup>2</sup> имеет вышеуказанное значение, с получением амида карбоновой кислоты формулы (II) согласно изобретению



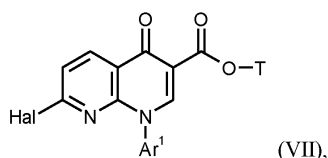
в которой Hal, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения.

Реакцию сочетания (VI) + (V) → (II) [образование амидов] можно проводить или непосредственно с помощью конденсирующих агентов или активатора, или на промежуточном этапе с помощью полученного из (VI) хлорида карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты или имидазолида карбоновой кислоты аналогично условиям и реактивам, описанным в превращении (IV) + (V) → (I).

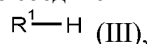
Если во время реакции сочетания (II) используют НАТУ в качестве активатора, то можно получить или отдельный, определенный продукт общей формулы (II), или смесь с "НАТУ-аддуктом". "НАТУ-аддуктом" здесь называют соединение псевдогалогенидов, причем заместитель Hal в общей формуле (II) замещен группой 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ола, называемого также 1-гидрокси-7-азабензотриазол. Такую смесь галогенного соединения общей формулы (II) и "НАТУ-аддукта" можно применять аналогично описанному превращению также непосредственно как эдукт для последовательной реакции (по (I) или (VIII)).

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

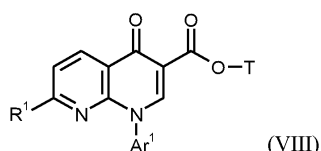
[C] соединение формулы (VII)



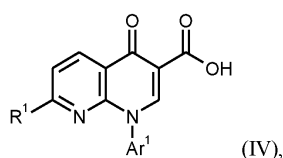
в которой Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения и T означает (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или бензил, на первом этапе преобразуют с помощью соединения формулы (III)



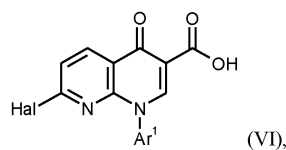
в которой R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, в соединении формулы (VIII)



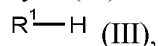
в которой T, R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, и, при необходимости, отщепляют на втором этапе остатка T эфира с получением карбоновой кислоты формулы (IV) согласно изобретению



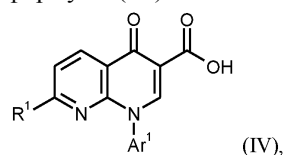
в которой R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения; или [D] соединение формулы (VI)



в которой Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, преобразуют с помощью соединения формулы (III)



в которой R<sup>1</sup> имеет вышеуказанное значение, с получением карбоновой кислоты формулы (IV) согласно изобретению



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

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

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

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

В предпочтительной форме выполнения превращение проводят по способу D в виде опосредованной переходными металлами реакции сочетания в присутствии подходящего палладиевого катализатора или катализатора меди(I). Предпочтительно применяют систему, состоящую из ацетата палладия(II) в комбинации с 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантеном (ксантфосом), карбонатом цезия или кальция и 1,4-диоксаном в качестве растворителя, или также предпочтительной является система, состоящая из йодида меди(I), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина и карбоната кальция в диметилформамиде в качестве растворителя.



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

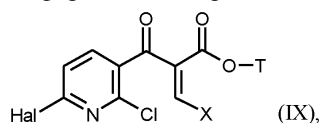
В качестве растворителей для этой реакции подходят вода и обычные для расщепления сложного эфира органические растворители. К ним относят особенно такие спирты, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан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

В качестве оснований подходят обычные неорганические основания для реакции гидролиза. К ним особенно относятся такие гидроксиды щелочных или щелочноземельных металлов, как, например, гидроксид натрия, лития, калия или бария, или такие карбонаты щелочных или щелочноземельных металлов, как карбонат натрия, калия или кальция. Предпочтительно используют водный раствор гидроксида лития или раствор гидроксида натрия (натровый щелок) в смеси с ТГФ в качестве косольвента.

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

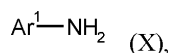
Расщепление сложного эфира проводят в общем при температурах -20-100°C, предпочтительно 23-120°C.

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

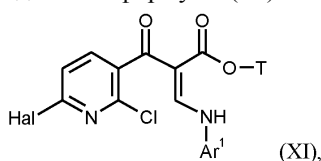


в которой Hal и Т имеют вышеуказанные значения и Х означает замещаемую группу, такую как диметиламино, метокси или этокси,

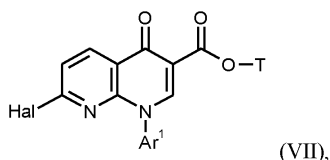
превращают на первом этапе предпочтительно в присутствии подходящего основания анилиновым соединением формулы (X)



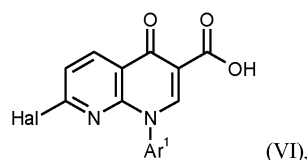
в которой  $\text{Ar}^1$  имеет вышеуказанные значения, с получением промежуточного соединения формулы (XI)



в которой Hal,  $\text{Ar}^1$  и Т имеют вышеуказанные значения, затем превращают его в присутствии основания в эфирное соединение формулы (VII)



в которой Hal,  $\text{Ar}^1$  и Т имеют вышеуказанные значения, а также затем, при необходимости, в условиях гидролиза на следующем этапе переводят соединения эфира (VII) в карбоновую кислоту (VI)



в которой Hal и Ar<sup>1</sup> имеют вышеуказанные значения, в условиях реакции, известных в литературе.

Соединения формулы (IX) известны из литературы (см., например, EP 0607825 A1) или могут быть получены аналогично способам, известным в литературе.

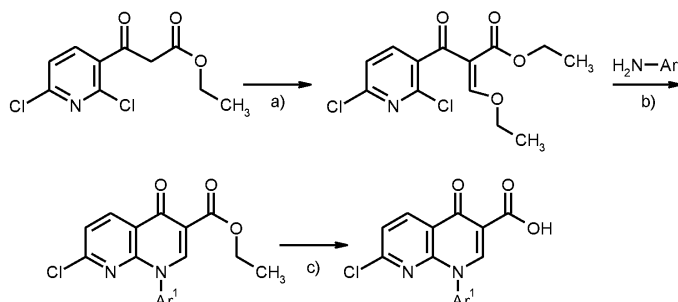
Соединения формул (III), (V) и (X) могут быть получены промышленным способом или так, как это описывается в литературе, или могут быть получены способами, известными специалисту, по аналогии способам, описанным в литературе. Многочисленные подробные предписания, а также библиографические ссылки по получению соответствующих исходных материалов также находятся в экспериментальной части в разделе по получению исходных и промежуточных соединений.

Разделение стереоизомеров (энантио- и/или диастереомеров) соединений согласно изобретению формулы (I) можно проводить с помощью обычных, известных специалисту методов. Для этого предпочтительно применяют хроматографический способ ахиральных или хиральных фаз разделения.

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

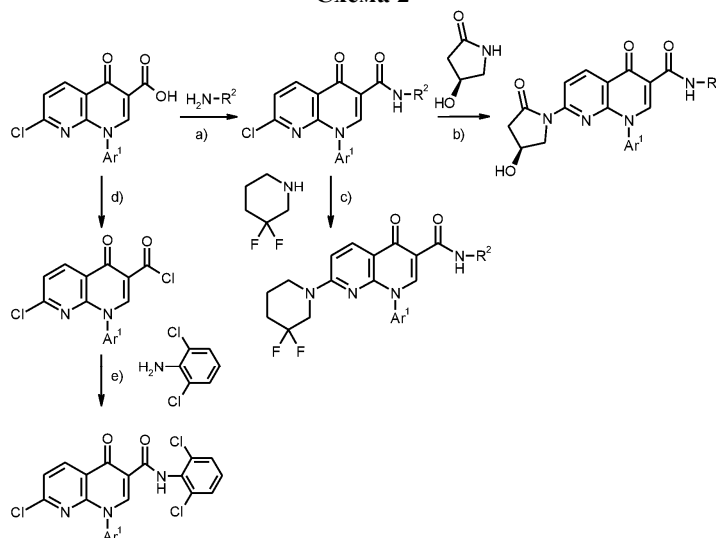
Получение соединений согласно изобретению можно разъяснить примерами с помощью следующих схем реакций.

Схема 1



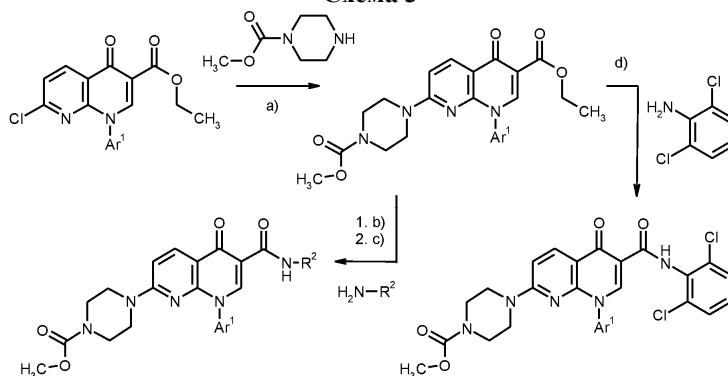
[a): триэтилортоформиат, ацетангидрид; b): DIPEA, DCM, затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; c): водн. LiOH, THF или 18%-ная соляная кислота, ТГФ, вода].

Схема 2



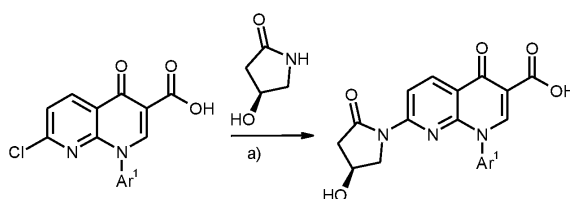
[a): ClCO<sub>2</sub>iPr, NMM, NMP или HATU, DIPEA, ДМФ или PyBOP, DIPEA, DMF; b): Pd(OAc)<sub>2</sub>, ксантофос, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-диоксан; c): DIPEA, DMF; d): (COCl)<sub>2</sub>, кат. DMF, THF; e): NaNH, ДМФ или NEt<sub>3</sub>, DCM].

Схема 3



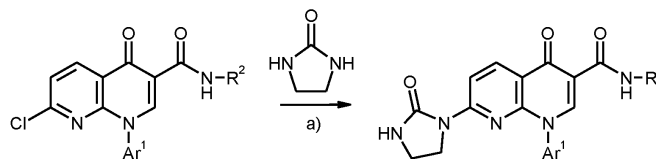
[a): DIPEA, DMF; b): водн. LiOH, THF или 18%-ная соляная кислота, ТГФ, вода; c): ClCO<sub>2</sub>iPr, NMM, NMP или HATU, DIPEA, ДМФ или PyBOP, DIPEA, DMF; d): AlMe<sub>3</sub>, DCM].

Схема 4



[a): Pd(OAc)<sub>2</sub>, ксантофос, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,4-диоксан].

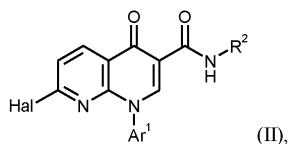
Схема 5



[a): CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, ДМФ].

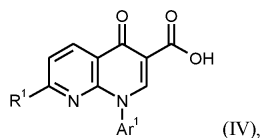
Другие соединения формулы (I) согласно изобретению также могут быть получены, если это является целесообразным, превращением функциональных групп отдельных остатков и заместителей, особенно названных среди R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, причем исходят от других, полученных вышеупомянутыми способами или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

В еще одном аспекте изобретение касается промежуточного соединения общей формулы (II)



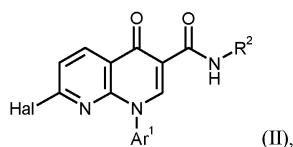
в которой R<sup>2</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), и Hal означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор.

В еще одном аспекте изобретение касается промежуточного соединения общей формулы (IV)

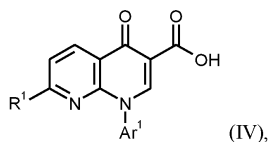


в которой R<sup>1</sup> и Ar<sup>1</sup> имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I).

В еще одном аспекте изобретение касается применения соединения общей формулы (II)



в которой  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), и Hal означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно хлор; или соединения общей формулы (IV)



в которой  $R^1$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные выше для соединений формулы (I), для получения соединения общей формулы (I), как было указано выше.

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

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

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

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

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность также включает особые или близкие формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка сердца, сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанный порок сердца, сердечная недостаточность при клапанном пороке сердца, митральный стеноз, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность клапана аорты, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии,

недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный клапанный порок сердца, миокардит, хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при диабете, алкогольная кардиомиопатия, хронические сердечные заболевания, диастолическая сердечная недостаточность, а также систолическая сердечная недостаточность.

В значении данного изобретения понятие содержит аритмию предсердий и желудочковую аритмию, а также специфические или родственные формы заболеваний, как мерцание предсердий, пароксизмальное мерцание предсердий, перемежающееся мерцание предсердий, постоянное мерцание предсердий, трепетание предсердий, синусовая аритмия, синусовая тахикардия, пассивная гетеротопия, активная гетеротопия, вставочная экстрасистола, экстрасистолы, нарушение проведения импульса, синдром синусового узла, гиперчувствительность каротидный синус, тахикардии, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, синдром WPW (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), нодовентрикулярная тахикардия, скрытый дополнительный путь проведения, непрерывная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, фокусная предсердная тахикардия, атриовентрикулярный эктопическая тахикардия, предсердная реципрокная тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание желудочков, мерцание желудочков, внезапная сердечная смерть.

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

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

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний почек, особенно острой и хронической почечной недостаточности.

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

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

трастным веществом, а также лекарствами, метаболический синдром и дислипидемия. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, как, например, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Далее соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и других видов легочной гипертензии (ЛГ), хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), острого обструктивного синдрома дыхательных путей (ООСДП), острых легочных повреждений (ОЛП), дефицита альфа-1-антитрипсина (ДААТ), фиброза легких, эмфиземы легких (например, эмфиземы легких, вызванной курением), цистического фиброза (ЦФ), острого коронарного синдрома (ОКС), воспаления сердечной мышцы (миокардита) и других аутоиммунных заболеваний сердца (перикардита, эндокардита, вальвулита, аортита, кардиомиопатии), кардиогенного шока, аневризмы, сепсиса (SIRS), множественных отказов органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний почек, хронических воспалений кишечника (ХВЗК, болезни Крона, ЯК), панкреатита, перитонита, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний кожи, а также воспалительных заболеваний глаз.

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

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

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

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

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, как, например, глаукомы, возрастной дегенерации желтого пятна (ВДЖП), сухой (неэкссудативной) ВМД, влажной (экссудативной, неоваскулярной) ВМД, хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), диабетической ретинопатии, атрофических изменений ретинального пигментного эпителия (РПЭ), гипертрофированных изменений ретинального пигментного эпителия, макулярного отека, диабетического отека макулярной зоны сетчатки, непроходимости вен сетчатки, хориоидальной непроходимости вен сетчатки, отека макулярной зоны сетчатки; отека макулярной зоны сетчатки, вызванного непроходимостью вен сетчатки; ангиогенеза на передней поверхности глаза, как корнеального ангиогенеза, например, после кератита, пересадки роговицы или кератопластики; корнеального ангиогенеза, вызванного гипоксией (при постоянном ношении контактных линз), птеригия, отека сетчатки и внутреннего отека сетчатки. Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики повышенного и высокого внутриглазного давления вследствие травматической гифемы, периорбитального отека, послеоперационной вязкоэластичной ретенции или внутриглазного воспаления.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и дру-

гие порошковые ингаляторы, распылители, дозируемые спреи), капли, растворы или спреи для назального применения, таблетки, пленки/облатки или капсулы, принимаемые язычным, сублингвальным или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим содержанием жира), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

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

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

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

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так, в некоторых случаях достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

#### **А. Примеры**

Сокращения и аббревиатуры:

AAV	Общие технологические инструкции
abs.	абсолютно
aq.	водный, водный раствор
br:	шир. (при ЯМР-сигнале)
Прим.	Пример
Bu	Бутил
c	Концентрация
ca.	около, примерно



cat.	каталитически
CI	химическая ионизация (при МС)
d	дублет (при ЯМР)
d	день (дни)
DAST	<i>N,N</i> -диэтиламиносеротрифторид
DCI	прямая химическая ионизация (при МС)
DCM	дихлорметан
dd	дублет дублета (при ЯМР)
de	диастереомерный избыток
dest.	дистиллированный
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dt	дублет триплета (при ЯМР)
d. Th.	теор. выход (во время химического выхода)
ee	энантиомерный избыток
EI	ионизация электронным ударом (при МС)
энт	насыщенный энантиомерами, энантиомер
экв.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
GC	газовая хроматография
GC/MS	Газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
ч	час(ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуронийгексафторфосфат;
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография
конц.	концентр. (в растворе)
ЖХ	жидкостная хроматография

ЖХ/МС	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
Lit.	литературный источник
m	мультиплет (при ЯМР)
M	молярн. (в растворе)
Me	метил
мин	минута (минуты)
МС	масс-спектрометрия
N-метил-2-пирролидон	N-метил-2-пирролидин
NMR	ЯМР (ядерная магнитно-резонансная спектроскопия)
OXONE®	пероксомоносульфат калия (2 KHSO <sub>5</sub> *KHSO <sub>4</sub> * K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
PyBOP	1- <i>H</i> -бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторфосфат
q (или quart)	квартет (при ЯМР)
qd	квартет дублета (при ЯМР)
кол.	количественный выход (во время химического выхода)
quint	квинтет (при ЯМР)
rac	рацемат
RP	обратная фаза (обращенная фаза, при ВЭЖХ)
КТ	комнатная температура
R <sub>t</sub>	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии, ЖХ/МС)
s:	синглет (при ЯМР)
sept	септетт (при ЯМР)
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
t:	триплет (при ЯМР)
tBu	трет-бутил
td	триплетт дублета (при ЯМР)
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
ср.	по сравнению
об/об	объем соотношению объема (раствора)
ксантофос	9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)-ксантен
zus.	вместе

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

Метод 1 (жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×1 мм; элюент А. 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В. 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 210–400 нм.

Метод 2 (жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

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

Метод 3 (жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

Тип прибора масс-спектрометрии: Thermo Scientific FT-MS; тип прибора UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонки: Waters, HSST3, 2.1×75 мм, C18 1.8 мкм; растворитель А. 1 л воды + 0.01% муравьиная кислота, элюент В. 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В →

2.5 мин 10% В → 1.7 мин 95% В → 23.5 мин 95% В; печь: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/Optimum Integration Path 210-300 нм.

Метод 4 (жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

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

Метод 5 (жидкостной хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

Прибор: Agilent MS Quad 6150; ВЭЖХ: Agilent 1290; колонки: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50×2.1 мм; элюент А. 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В. 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; печь: 50°C; поток: 1.20 мл/мин; УФ-детектирование: 205-305 нм.

Метод 6 (газовой хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрией).

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

Метод 7 (препаративная высокопроизводительная жидкостная хроматография).

Колонки: Chromatorex C18, 250×30 мм; элюент А. вода + 0.1% муравьиная кислота, элюент В. ацетонитрил; инъекция образцов в течение 3.0 мин, градиент: 0.0 мин 10% В → 5.0 мин 10% В → 25 мин 80% В → 30 мин 95% В → 35 мин 10% В; поток: 50 мл/мин УФ-индикация: 210 нм.

Другие данные.

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

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

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

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

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

<sup>1</sup>Н-ЯМР-данные выбранных примеров записывают в виде пикового списка <sup>1</sup>Н-ЯМР. К каждому сигнальному пику сначала приводят δ-величину в ч./тыс. и затем указывают интенсивность сигнала в круглых скобках. Пара данных δ-величина-интенсивность сигнала различных сигнальных пиков отделены друг от друга запятыми. Поэтому список пиков примеров имеет форму: δ<sub>1</sub> (интенсивность<sub>1</sub>), δ<sub>2</sub> (интенсивность<sub>2</sub>), ..., δ<sub>i</sub> (интенсивность<sub>i</sub>), ..., δ<sub>n</sub> (интенсивность<sub>n</sub>).

Интенсивность четких сигналов находится в отношениях корреляции с высотой сигналов в печатном примере спектра ЯМР (в см) и показывает по сравнению с другими сигналами действительное соотношение интенсивности сигнала. В широких сигналах могут быть представлены несколько пиков или середина сигнала и ее относительная интенсивность по сравнению с самым интенсивным сигналом в спектре. Списки пиков <sup>1</sup>Н-ЯМР схожи с классическими печатными списками <sup>1</sup>Н-ЯМР и обычно содержат все пики, которые упоминают классические ЯМР-интерпретации. Кроме того, они могут, как и классические печатные списки <sup>1</sup>Н-ЯМР, показывать сигналы растворителей, стереоизомеров необходимых соединений, которые также являются предметом изобретения, и/или пики примесей. Пики стереоизомеров

мишеневидных соединений и/или пиков примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики необходимых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для соответствующих способов получения. Таким образом, их пики могут помогать при распознавании воспроизведения нашего способа получения при помощи "отпечатков пальцев" побочного продукта. Эксперт, который оценивает пики необходимых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирование, или с помощью полученных опытным путем, анализируемых ожидаемых значений), по мере необходимости может изолировать пики необходимых соединений, причем, при необходимости, применяют дополнительный фильтр интенсивности. Такое изолирование было бы похоже на упомянутое отображение пиков в классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Подробное описание изложения данных ЯМР в виде пиковых списков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 август 2014 или <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>). В программе сортировки пиков (Peak Picking Routine), которая описана в Research Disclosure Database Number 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен 1-4%. В зависимости от вида химической структуры и/или в зависимости от концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение <1%.

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

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

Общие технологические инструкции.

AAV1.

Раствор соответствующей карбоновой кислоты (1-2 экв.) в ДМФ (0.08-0.12 М) смешали с N,N-диизопропилэтиламином (1.4-1.5 экв. или 2.4-3.0 экв., если в качестве гидрохлорида использовали амин) и НАТУ (1.0-1.65 экв.) и размешивали смесь в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили соответствующий амин (1.04-1.5 экв.) и повторно перемешивали смесь в течение 0.25-2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию завершили добавлением воды и 1 М водной соляной кислоты. Осадок отфильтровали, поместили в ДСМ, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Альтернативно, экстрагировали после подкисления этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили объединенные органические фазы над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Затем исходный продукт очистили с помощью хроматографии нормальных фаз (элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смеси дихлорметан-метанола) или с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент: вода-ацетонитрил).

AAV2.

Нагревали карбонат калия или цезия (1.5-2.5 экв.) в реакционном сосуде в вакууме. Охладили до комнатной температуры и заполнили аргоном. Добавили ацетат палладия (0.1-0.36 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантен (ксантфос, 0.18-0.36 экв.) и диоксан (0.04-0.12 М) и дегазировали суспензию в течение 10 мин при комнатной температуре в потоке аргона. Затем добавили соответствующий амид (1.0-1.2 экв.) и соответствующий 7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин (1.0 экв.). Перемешивали в течение 1 ч (или до полного превращения после аналитической ВЭЖХ или тонкослойной хроматографии) с соответствующими смесями растворителей при 80-110°C. Охладили до комнатной температуры и удалили все летучие компоненты при пониженном давлении или, альтернативно, вылили реакционную смесь на воду, установили значение pH с помощью 1 М водной соляной кислоты pH 1, экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты, промыли объединенные органические фазы насыщенным, водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Затем исходный продукт очистили с помощью хроматографии нормальных фаз (элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смеси дихлорметан-метанола) или с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент: вода-ацетонитрил).

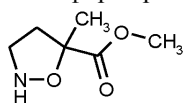
AAV3.

Раствор соответствующего 7-хлор-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридина в ДМФ (0.10-0.22 М) по очереди смешали с соответствующим амином (1.2 экв.) и DIPEA (1.5-3.5 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем исходный продукт очистили с помощью хроматографии нормальных фаз (элюент: смесь циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты или смеси дихлорметан-метанола) или с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент: вода-ацетонитрил).

## Исходные соединения и промежуточные соединения

Пример 1А.

рац-5-Метил-1,2-оксазолидин-5-метилвый эфир карбоновой кислоты



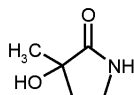
В раствор 20.0 г (288 ммоль) гидроксилламин гидрохлорида и 11.5 г (288 ммоль) гидроксида натрия в 20 мл метанола и 40 мл воды по каплям добавили 21.7 мл (290 ммоль) параформальдегида (37% в воде) так медленно, что внутренняя температура не превышала 35°C. Затем добавили 31.0 мл (288 ммоль) метилового эфира метилакриловой кислоты и после добавления в полном объеме перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 3.70 г (8.5% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения после вакуумной дистилляции (0.7 мбар, 78-84°C).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.05 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

GC/MS [Метод 6]: R<sub>t</sub>=3.51 мин; MS: m/z = 115.

Пример 2А.

рац-3-Гидрокси-3-метилпирролидин-2-он



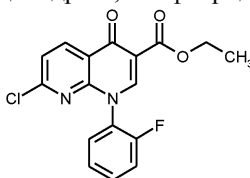
В раствор 3.70 г (25.5 ммоль) соединения из Примера 1А в 300 мл этанола добавили 3.80 г (3.57 ммоль) палладия (10% на угле) и перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (нормальное давление). Затем смесь отфильтровали над целитом и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученное твердое вещество затем перемешали с ацетонитрилом, осадок откачали, промыли дважды 1 мл ацетонитрила и высушили в высоком вакууме. Получили 1.97 г (55% теор. вых.; 82% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.71 (br. s, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

GC/MS [Метод 6]: R<sub>t</sub>=3.14 мин; MS: m/z = 145.

Пример 3А.

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



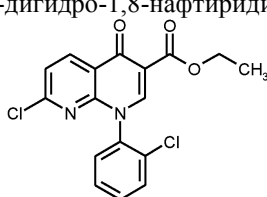
В раствор 11.1 г (35.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-(диметиламино)этилового эфира акриловой кислоты (CAS 635309-52-3) в 80 мл этанола добавили 4.67 г (42.0 ммоль) 2-фторанилина в 21 мл ТГФ и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Затем при пониженном давлении удалили растворитель, осадок растворили в 110 мл ДМФ и добавили 7.26 г (52.5 ммоль) карбоната калия. Затем суспензию перемешивали в течение 3 ч при 100°C, затем охладили до комнатной температуры и добавили 200 мл воды. Осадок откачали, промыли водой, затем растворили в 300 мл этилового эфира уксусной кислоты, трижды промыли 50 мл воды, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве DCM и очистили посредством флэш-хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент, затем метанол-DCM, 5/95). Получили 1.53 г (12% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения. Кроме того, получили 1.33 г (11% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 32А (аналитические данные Примера 32А).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

LC-MS (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.94 мин; 347 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 4А.

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



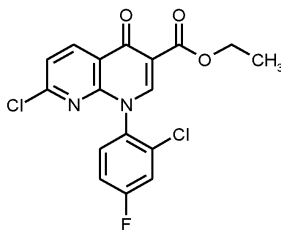
В раствор из 6.05 г (19.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиэтилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 3.39 г (26.6 ммоль) 2-хлоранилина в 30.2 мл DCM добавили 23.2 мл (133 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 4 ч при КТ. Затем добавили 2.63 г (19.0 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь разбавили 200 мл DCM и дважды промыли 75 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученную суспензию перемешали с 40 мл трет-бутилметилового эфира, осадок откачали, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 3.71 г (53% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.65 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

LC-MS (Метод 3):  $R_t=1.81$  мин; 363 [M+H] $^+$ .

## Пример 5А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

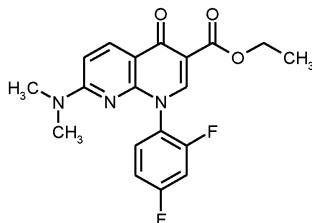


Смесь из 5 г (13.4 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиэтилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8), 10.36 г (80.2 ммоль) DIPEA и 2.92 г (20.1 ммоль) 2-хлор-4-фторанилина в 50 мл дихлорметана перемешивали в течение 20 ч при 23°C. Затем смесь сгустили в вакууме, затем растворили в этилацетате и трижды промыли водой и один раз насыщенным раствором хлористого натрия. Органические фазы сгустили в вакууме и высушили в высоком вакууме. Осадок затем растворили в 80 мл диоксана, при ледяном охлаждении добавили к раствору 1 г (9.3 ммоль) трет-бутоксид калия в 20 мл диоксана и перемешивали 15 ч при 23°C. Раствор затем добавили в ледяную воду, и выпавшее в осадок твердое вещество откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.3 г (56% теор. вых., чистота 87%) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (Метод 1):  $R_t=1.04$  мин;  $m/z = 381.1$  [M+H] $^+$ .

## Пример 6А.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



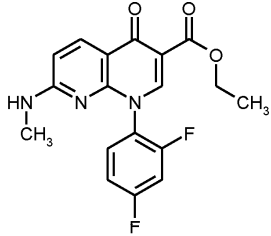
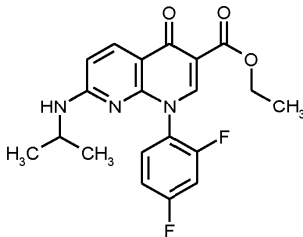
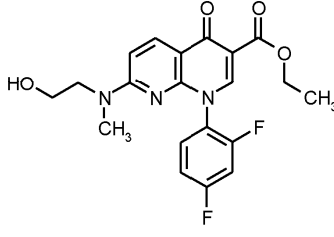
Смесь из 2 г (5.5 ммоль) 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты (получение описано в DE 4301246, Пример U, с. 26), 894 мг (11 ммоль) диметиламингидрохлорида и 2.48 г (19.2 ммоль) DIPEA в 50 мл ацетонитрила перемешивали в течение 18 ч при 23°C. Затем смесь сгустили в вакууме, соединили с водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлористого натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили в вакууме. Получили 1.92 г (94% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

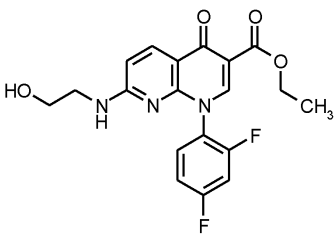
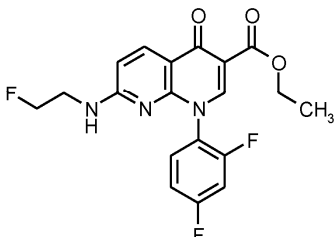
LC-MS (Метод 1):  $R_t=0.95$  мин;  $m/z = 374.1$  [M+H] $^+$ .

По аналогии с Примером 6А получили указанные в табл. 1А примеры соединений, в которых 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты,

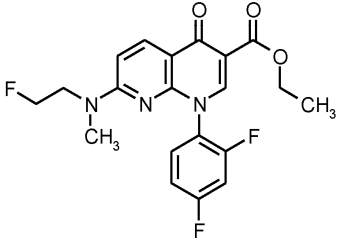
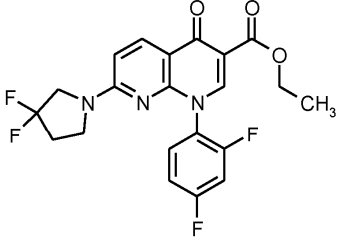
соответственно соединение из Примера 5А, превращали соответствующими аминами (или их солями) и DIPEA при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

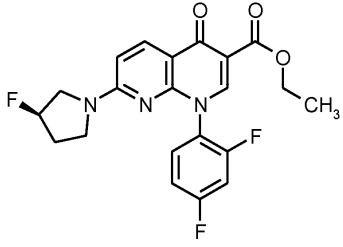
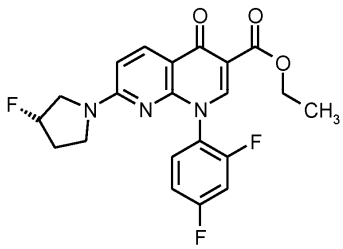
Таблица 1А

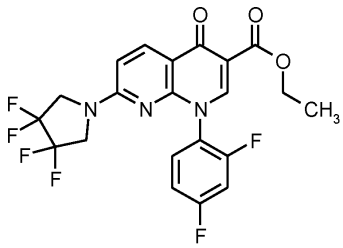
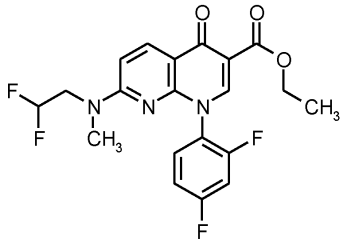
При мер	Название ИЮПАК / Структура / (Выход)	Аналитические данные
7А	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(метиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: THF / MeCN / NMP; 4 экв. метиламин (2 М в ТГФ); 3.5 экв. DIPEA; 23°C в течение 17 ч, затем 40°C в течение 8 ч</p> <p>(61 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.89</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 360.2</math> [M+H]<sup>+</sup></p>
8А	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пропан-2-амино)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(68 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.99</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 388.3</math> [M+H]<sup>+</sup></p>
9А	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)-(метил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(93 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.85</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 404.2</math> [M+H]<sup>+</sup></p>

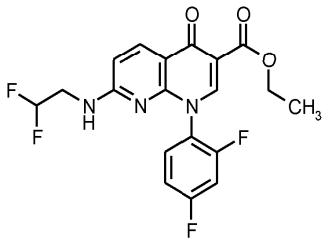
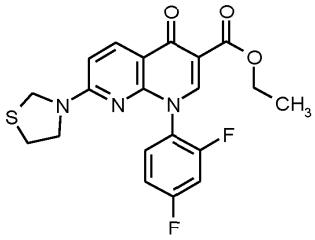
<b>10A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(63 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.80</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 390.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
<b>11A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(38 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.90</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 392.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>

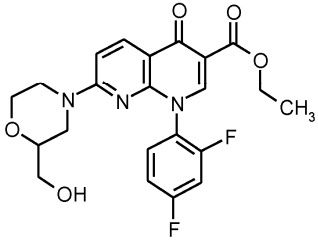
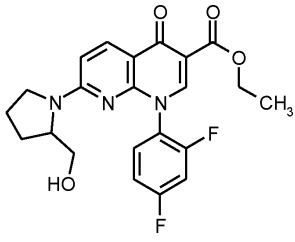


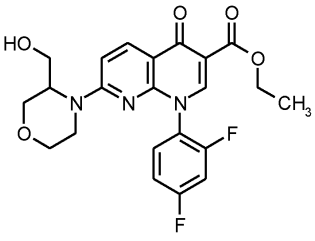
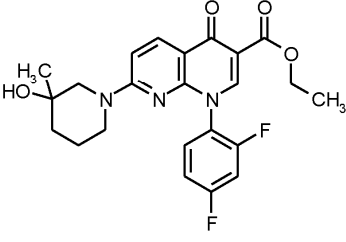
<b>12A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(64 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.96</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 406.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>
<b>13A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(83 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.02</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 436.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>

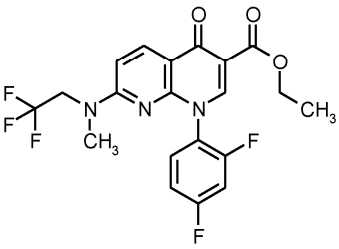
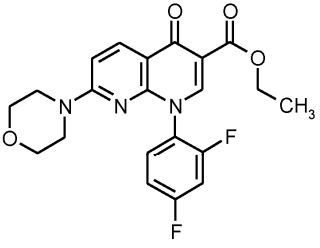
<b>14A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>R</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(72 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.97</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 417.9</math> [M+H]<sup>+</sup></p>
<b>15A</b>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(90 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.97</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 418.1</math> [M+H]<sup>+</sup></p>

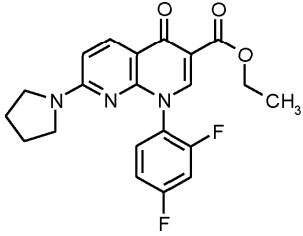
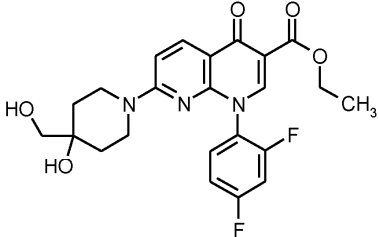
<b>16A</b>	1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты  (50 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.05$ мин МС (ESpos): $m/z = 472.2$ $[M+H]^+$
<b>17A</b>	7-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты  4 дня при 23°C (84 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.98$ мин МС (ESpos): $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$

18A	<p>7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(47 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.93</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 409.9</math> <math>[M+H]^+</math></p>
19A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(1,3-тиазолидин-3-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: DMF; 23°C в течение 2 дней; затем 50°C в течение 18 ч; затем 70°C в течение 18 ч;</p> <p>(65 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 1.01</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 418.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>

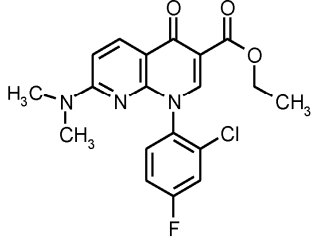
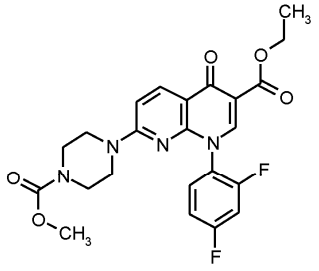
<b>20A</b>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(20 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.79</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 446.3</math> <math>[M+H]^+</math></p>
<b>21A</b>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(76 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.87</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 430.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>

<p><b>22A</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(30 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.81</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 446.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
<p><b>23A</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(37 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.91</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 444.3</math> <math>[M+H]^+</math></p>

<p><b>24A</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>3.5 экв. 2,2,2-трифтор-<i>N</i>-метилэтиламин гидрохлорид и 5.5 экв. DIPEA / 60-70°C/4 дня (75 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.02</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 442.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
<p><b>25A</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>50°C / 4 ч в ацетонитриле (82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.93</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 416.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>

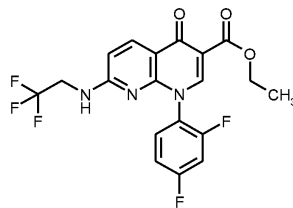
26А	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: DMF (96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.06</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 400.2 [M+H]^+</math></p>
27А	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: NMP (17 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.76</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 460.3 [M+H]^+</math></p>



28A	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>на основе соединения из Примера 5A и диметиламин гидрохлорид; Растворитель: DMF; 17 ч при 23°C (82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.01</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 390.2 [M+H]^+</math></p>
29A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[4-(метокси-карбонил)пиперазин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: NMP; 4.5 дня при 23°C (58 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.91</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 473.3 [M+H]^+</math></p>

Пример 30A.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



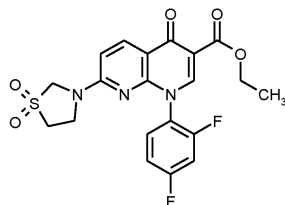
Смесь из 1 г (2.7 ммоль) 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты (получение описано в DE 4301246, Пример U, с. 26) и 1.9 г (19 ммоль) 2,2,2-трифторэтиламина в 3.5 мл NMP перемешивали в течение 1 ч при 160°C в микроволновой печи. Затем смесь 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 3, соединили с водой, выпавшее в осадок твердое вещество откатали, промыли водой и петролейным эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 1.2 г (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 2.40 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 14.39 (br. s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.91$  мин; МС (ESpos):  $m/z = 428.1 [M+H]^+$ .

Пример 31А.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

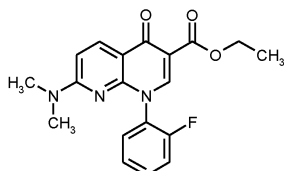


Смесь из 6.1 г (11.5 ммоль; чистота 79%) соединения из Примера 19А, 28.3 г (46 ммоль) OXONE® и 8 г (46 ммоль) двукальевой соли ортофосфорной кислоты в 88 мл диоксана и 44 мл воды перемешивали в течение 8 ч при 23°C и затем выдерживали 13 ч. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и 100 мл воды, выпавшее в осадок твердое вещество откачали, промыли водой и петролейным эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 3.72 г (58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.83$  мин;  $m/z = 450.2 [M+H]^+$ .

Пример 32А.

7-(Диметиламино)-1-(2-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



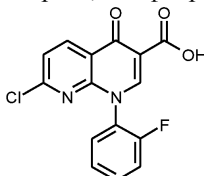
Как описано при получении соединения из Примера 3А, из 11.1 г (35.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-(диметиламино)этилового эфира акриловой кислоты, получили 1.33 г (11% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.90 (br. s, 6H), 1.25 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.64$  мин; 356  $[M+H]^+$ .

Пример 33А.

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



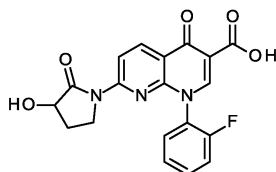
К суспензии 1.52 г (4.38 ммоль) соединения из Примера 3А в 21.7 мл ТГФ добавили 8.8 мл. водн. раствора гидроксида лития (1 М, 8.8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем разбавили 100 мл воды и значение pH с помощью 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 1. Осадок откачали, промыли водой и в течение ночи сушили в вакуумной сушильной установке при 40°C. Получили 1.22 г (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.66$  мин; 319  $[M+H]^+$ .

Пример 33В.

рац-1-(2-Фторфенил)-7-(3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



В соответствии с AAV2 260 мг (816 мкмоль) соединения из Примера 33А преобразовали с 82.5 мг (816 мкмоль) 3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 15166-68-4) в присутствии 282 мг (2.04 ммоль) карбоната калия, 33.0 мг (147 мкмоль) ацетата палладия(II) и 170 мг (294 мкмоль) ксантофоса в 8.24 мл 1,4-диоксана при 80°C. Реакционную смесь влили в 30 мл воды и 1н. водной соляной кислоты довели до уровня pH 1. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над

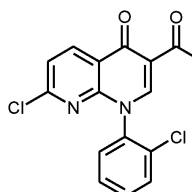
сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт очистили в два этапа посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 161.5 мг (50% теор. вых., 97.6% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H, частично при водном сигнале), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.28 мин; 384 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 34А.

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



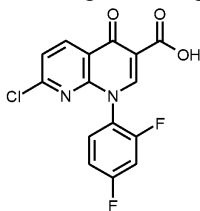
К суспензии 3.70 г (10.2 ммоль) соединения из Примера 4А в 50.5 мл ТГФ добавили 20.4 мл водного раствора гидроксида лития (1 М, 20.4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем разбавили 100 мл воды и значение рН 1н. водной соляной кислоты довели до уровня рН 1. Осадок откачали, промыли водой и в течение ночи сушили в вакуумной сушильной установке при 40°C. Получили 3.18 г (92% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.70-7.59 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.79 мин; 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35А.

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

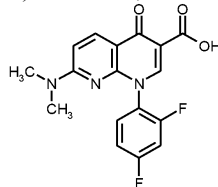


3 г (8.2 ммоль) 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты (получение описано в DE 4301246, Пример U, с. 26) в 60 мл ТГФ добавили к 16.5 мл (16.4 ммоль) 1 М водного раствора гидроксида лития и перемешивали 2 ч при 23°C. Смесь разбавили 120 мл воды и затем с конц. соляной кислотой установили значение рН 1. Выпавшее в осадок твердое вещество откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 2.62 г (95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.93 мин; m/z = 337.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 36А.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



Метод А.

Раствор 1.9 г (5.1 ммоль) соединения из Примера 6А в 24 мл 18%-ной водной соляной кислоты перемешивали в течение 9 ч при 100°C. Затем исходную смесь отфильтровали, осадок промыли 0.5 М водн. соляной кислоты и этанола и высушили в высоком вакууме. Получили 1.58 г (89% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

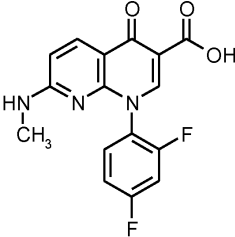
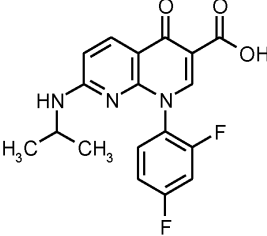
Метод В.

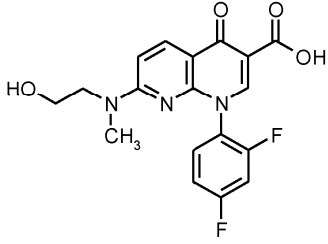
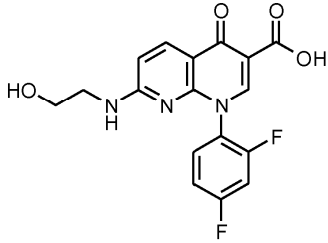
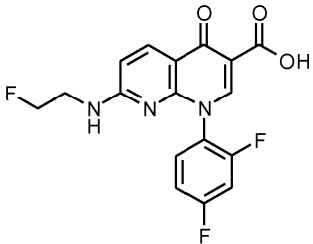
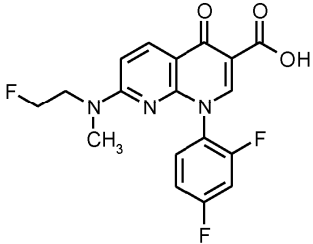
К 4.39 г (11.8 ммоль) соединения из Примера 6А в 276 мл ТГФ добавили 47 мл (47 ммоль) 1 М водного раствора гидроксида лития и перемешивали 16 ч при 23°C. Через 2.5 дня посредством добавления 1 М водной соляной кислоты достигли значения рН 3. После добавления дист. воды выпавшее в осадок твердое вещество откачали, промыли водой и петролейным эфиром и высушили в высоком вакууме. Получили 4 г (99% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

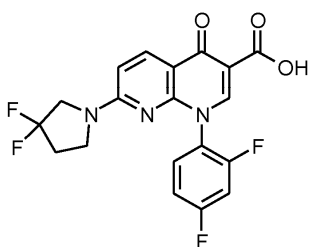
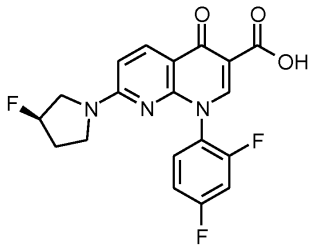
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин;  $m/z = 346.2$   $[M+H]^+$ .

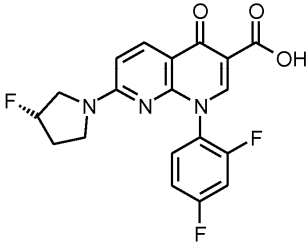
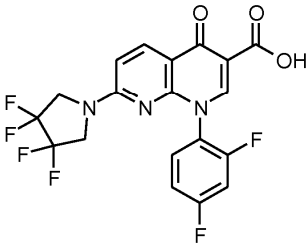
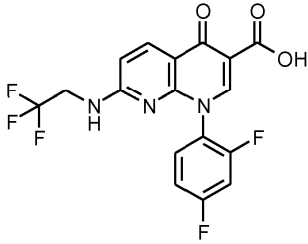
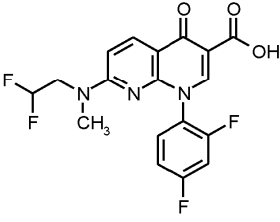
По аналогии с Примером 36А получили указанные в табл. 2А примеры соединений, в которых соответствующие эфиры из Примеров 7А-31А преобразовали с помощью 18%-ной водной соляной кислоты или водного 1-2 М раствора гидроксида лития при описанных условиях реакции. Время реакции составило 2-16 ч. Отклонения приведены для каждого примера.

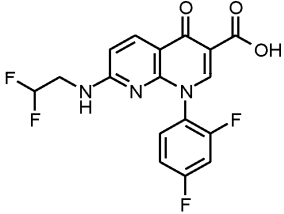
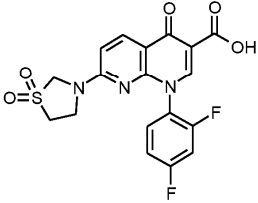
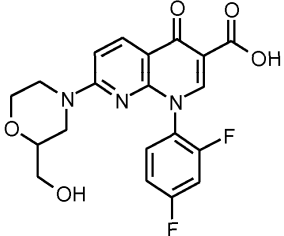
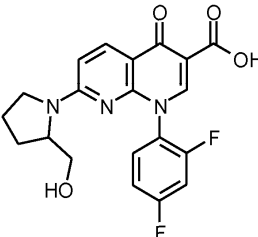
Таблица 2А

Пр им.	Название ИЮПАК / Структура / (Выход)	Аналитические данные
37А	1-(2,4-дифторфенил)-7-(метиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота  Метод А; (80 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.84$ мин МС (ESpos): $m/z = 332.1$ $[M+H]^+$
38А	1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пропан-2-иламино)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота  Метод В; (79 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.98$ мин МС (ESpos): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$

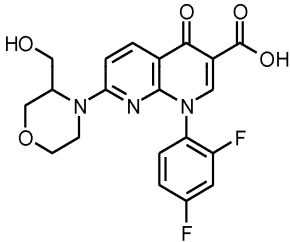
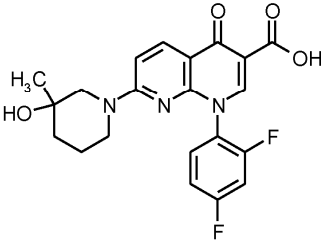
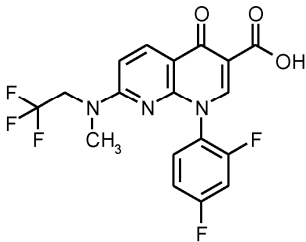
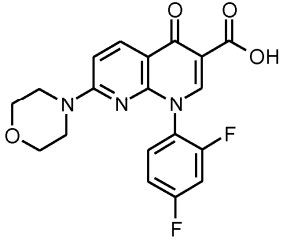
39A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)-(метил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (98 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.80</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 376.1 [M+H]^+</math></p>
40A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (84 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.34</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 362.0 [M+H]^+</math></p>
41A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.87</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 364.0 [M+H]^+</math></p>
42A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (89 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.87</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 378.1 [M+H]^+</math></p>

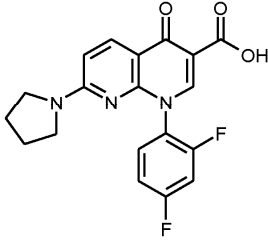
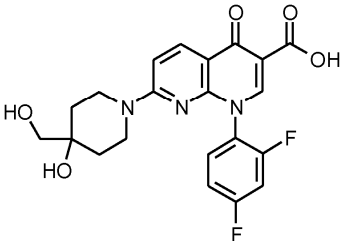
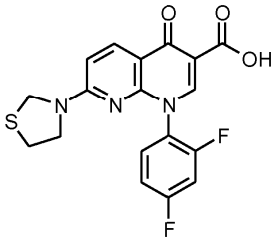
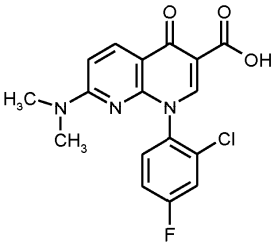
43A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (89 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.01</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 408.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>
44A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.95</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 390.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>

45A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.95</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 390.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
46A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (59 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.05</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 444.0</math> <math>[M+H]^+</math></p>
47A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (75 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.88</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 400.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>
48A	<p>7-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (91 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.96</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 396.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>

49A	<p>7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.88</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 382.2 [M+H]^+</math></p>
50A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (45 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.70</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 422.2 [M+H]^+</math></p>
51A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[2-(гидроксиэтил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.70</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 418.1 [M+H]^+</math></p>
52A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[2-(гидроксиэтил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (89 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.85</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 402.2 [M+H]^+</math></p>

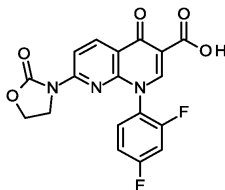


53A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (16 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.76</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 418.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
54A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (68 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.90</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 416.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>
55A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[метил(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.00</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 414.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
56A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод А; (99 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.90</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 388.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>

57A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод А; (89 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.05</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 372.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
58A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[4-гидрокси-4-(гидроксилметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (38 % теор. вых.)</p>	
59A	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(1,3-тиазолидин-3-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод В; (67 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 1.84</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 390.0</math> <math>[M+H]^+</math></p>
60A	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота</p>  <p>Метод А; (82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 2.16</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 362.1</math> <math>[M+H]^+</math></p>

Пример 61А.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота

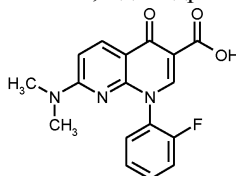


Смесь из 300 мг (0.67 ммоль) 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты (получение описано в DE 4301246, Пример U, с. 26), 232 мг (2.7 ммоль) 2-оксазолидинона, 184 мг (1.3 ммоль) карбоната калия, 129 мг (0.68 ммоль) йодида меди(I) и 51 мг (0.69 ммоль) транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина в 7.5 мл ДМФ перемешивали 3 ч при 110°C и затем в течение дополнительных 13 ч при 23°C. Затем добавили 127 мг (0.67 ммоль) йодида меди(I) и 48 мг (0.66 ммоль) транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина и перемешивали дополнительные 10 ч при 130°C, смесь отфильтровали и фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 28 мг (6% теор. вых., чистота 59% (HPLC)) указанного в заголовке соединения, которое использовали на дальнейших этапах без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=2.38$  мин;  $m/z = 388.0$   $[M+H]^+$ .

Пример 62А.

7-(Диметиламино)-1-(2-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



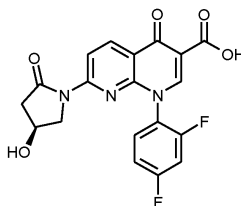
К суспензии 1.33 г (3.74 ммоль) соединения из Примера 32А в 18.5 мл ТГФ добавили 7.5 мл. водн. раствора гидроксида лития (1 М, 7.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем разбавили 100 мл воды и значение pH с помощью 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 1. Осадок откачали, промыли водой и высушивали в течение ночи в вакуумной сушильной установке при 40°C. Получили 1.13 г (91% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.4 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.95 (br. s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.62$  мин; 328  $[M+H]^+$ .

Пример 63А.

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

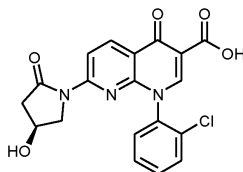


В соответствии с AAV2 2.50 г (7.43 ммоль) соединения из Примера 35А преобразовали с 750 мг (7.43 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 4.84 г (14.9 ммоль) карбоната цезия, 300 мг (1.34 ммоль) ацетата палладия(II) и 773 мг (1.34 ммоль) ксантофоса в 75 мл диоксана при 80°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и влили в 300 мл воды. С помощью 1н. водной соляной кислоты значение установили значение pH 1 и осадок откачали, повторно промыли n-гексаном и высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол-градиент) и получили 292 мг (6.4% теор. вых.; 65% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.73$  мин; 402  $[M+H]^+$ .

Пример 64А.

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



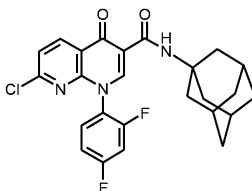
В соответствии с ААV2 500 мг (1.49 ммоль) соединения из Примера 34А преобразовали с 150 мг (1.49 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 515 мг (3.73 ммоль) карбоната калия, 60.3 мг (269 мкмоль) ацетата палладия(II) и 311 мг (537 мкмоль) ксантфоса в 15 мл диоксана при 90°C. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол-градиент) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; (0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 67.4 мг (11% теор. вых.; 99% чистоты) указанного в заголовке соединения (в качестве смеси атропоизомеров).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.30/1.36 мин; 400 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 65А.

7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



К 90 мг (0.27 ммоль) соединения из Примера 35А и 68 мг (0.67 ммоль) N-метилморфолина в 3.3 мл ДМФ при 0°C добавили 0.54 мл (0.54 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и затем перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 53 мг (0.35 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 48 мг (36% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

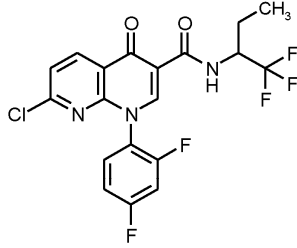
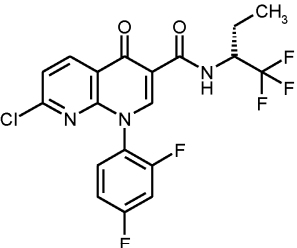
ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.46 мин; m/z = 470.2 [M+H]<sup>+</sup>.

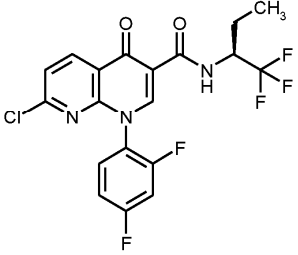
По аналогии с Примером 65А получили указанные в табл. 3А примеры соединений, в которых соединение из Примера 35А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

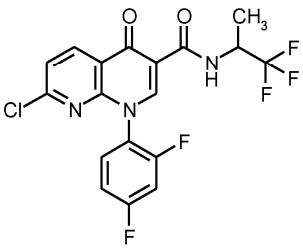
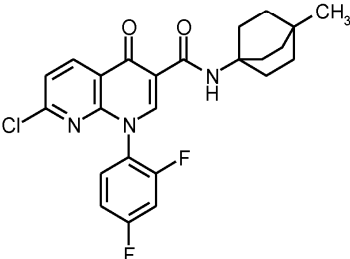
Примерная обработка реакционной смеси.

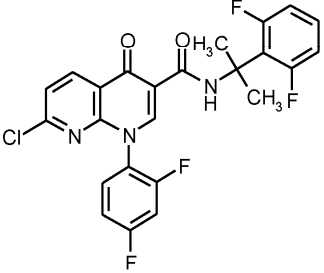
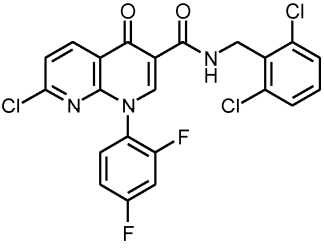
Реакционную смесь затем добавили к воде и 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня рН 1. Растворитель (толуол) удалили в вакууме и образовавшийся осадок отфильтровали, высушили в вакууме. Очистку производили в качестве примера посредством колоночной хроматографии (силикагель, циклогексан → циклогексан/этилацетат 10:1) или препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, DCM).

Таблица 3А

Пр им.	Название ИЮПАК / Структура / (Выход)	Аналитические данные
66А	<p><i>rac</i>-7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>- (1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8- нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Растворитель: NMP (62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 446.2 [M+H]^+</math></p>
67А	<p>7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>- [(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4- дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: В смесь добавили воду и с помощью водн. 1 М соляной кислоты довели до уровня pH 1. Затем удалили толуол в вакууме, осадок отфильтровали, высушили в вакууме и очистили посредством хроматографии на силикагеле (циклогексан → циклогексан/этилацетат 10:1) (59 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 446.1 [M+H]^+</math></p>

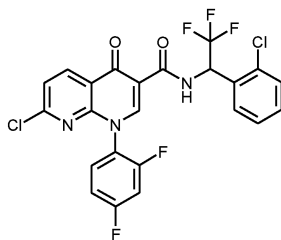
<b>68A</b>	<p>7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: В смесь добавили воду и с помощью водн. 1 М соляной кислоты довели до уровня pH 1. Затем в вакууме удалили толуол, осадок отфильтровали, высушили в вакууме и очистили посредством хроматографии на силикагеле (циклогексан → циклогексан/этилацетат 10:1). (70 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.20</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 446.2</math> <math>[M+H]^+</math></p>
------------	--	---

69А	<p><i>rac</i>-7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(76 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 432.0</math> <math>[M+H]^+</math></p>
70А	<p>7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(4-метил-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Очистка посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, DCM)</p> <p>(23 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.39</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 458.3</math> <math>[M+H]^+</math></p>

71A	<p>7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Очистка посредством препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, DCM) (22 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.26</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 490.3 [M+H]^+</math></p>
72A	<p>7-хлор-N-(2,6-дихлорбензил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 494.1 [M+H]^+</math></p>

Пример 73A.

рац-7-Хлор-N-[1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 1.50 г (4.46 ммоль) соединения из Примера 35A преобразовали с 1.40 г (6.68 ммоль) рац-1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 1.69 г (4.46 ммоль) NATU и 1.09 мл (6.24 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 45 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 1.73 г (71% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

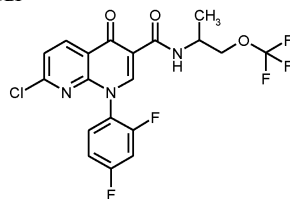
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.05 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91-7.75 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.30$  мин; 528  $[M+H]^+$ .



Пример 74А.

рац-7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



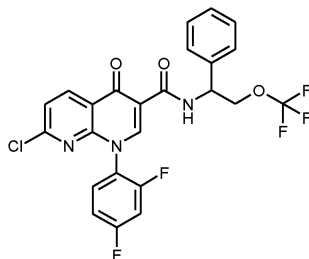
В соответствии с ААV1 2.50 г (7.43 ммоль) соединения из Примера 35А преобразовали с 1.28 г (6.68 ммоль) рац-1-(трифторметокси)пропан-2-амина в присутствии 3.11 г (8.17 ммоль) НАТУ и 1.29 мл (7.43 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 90 мл диметилформаида. После контроля за реакцией в течение ночи добавили дополнительные 1.55 г (4.08 ммоль) НАТУ и 647 мкл (3.71 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 2.38 г (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.72 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.18 мин; 462 [M+H] $^+$ .

Пример 75А.

7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1-фенил-2-(трифторметокси)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



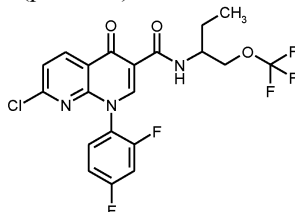
В соответствии с ААV1 1.1 г (3.3 ммоль) соединения из Примера 35А преобразовали с 1.22 г (4.90 ммоль) (-)-1-фенил-2-(трифторметокси)этанамин гидрохлорида (97% чистоты, оборотность: -21.13° в метаноле  $c=0.5300$  г/100 мл, 589 нм, 20°C) в присутствии 1.24 г (3.27 ммоль) НАТУ и 1.14 мл (6.53 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 33 мл диметилформаида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 880 мг (49% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения (нерацемическая смесь).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.37 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.36 мин; 524 [M+H] $^+$ .

Пример 76А.

рац-7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (рацемат)



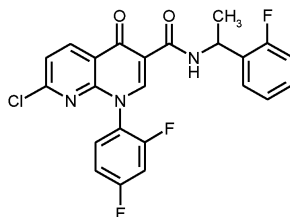
В соответствии с ААV1 100 мг (285 мкмоль) соединения из Примера 35А (96%-ная чистота) преобразовали с 82.8 мг (428 мкмоль) рац-1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 119 мкл (684 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформаида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 101 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.69 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90- 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.25 мин; 476 [M+H] $^+$ .

Пример 77А.

рац-7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-[1-(2-фторфенил)этил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



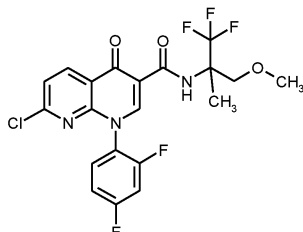
В соответствии с ААV1 100 мг (285 мкмоль) соединения из Примера 35А (96%-ная чистота) преобразовали с 59.5 мг (428 мкмоль) рац-1-(2-фторфенил)этиламина в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 70 мкл (0.40 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 97.3 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.12 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.44-5.34 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.23$  мин; 458 [M+H] $^+$ .

Пример 78А.

рац-7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-3-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



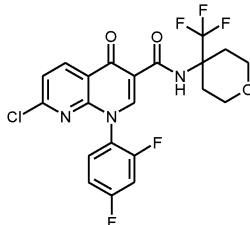
В соответствии с ААV 1 100 мг (285 мкмоль) соединения из Примера 35А (96%-ная чистота) преобразовали с 87.2 мг (428 мкмоль) рац-1,1,1-трифтор-3-метокси-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 119 мкл (684 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 112 мг (82% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.28 (br. s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.20$  мин; 476 [M+H] $^+$ .

Пример 79А.

7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



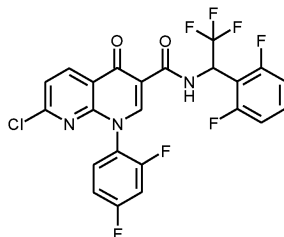
В соответствии с ААV1100 мг (285 мкмоль) соединения из Примера 35А (96%-ная чистота) преобразовали с 87.9 мг (428 мкмоль) 4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин гидрохлорида в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 119 мкл (684 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 108 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.17$  мин; 488 [M+H] $^+$ .

Пример 80А.

рац-7-Хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



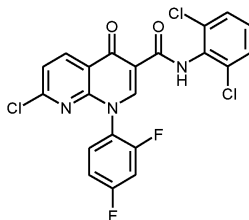
В соответствии с ААV1 3.00 г (8.91 ммоль) соединения из Примера 35А преобразовали с 1.96 г (9.27 ммоль) 1-рац-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 3.39 г (8.91 ммоль) НАТУ и 2.17 мл (12.5 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 90 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (смесь циклогексана/этилового эфира уксусной кислоты, 5:1) и получили 2.10 г (44% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.14 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.93-7.75 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.50-6.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.29 мин; 530.1 [M+H] $^+$ .

Пример 81А.

7-Хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



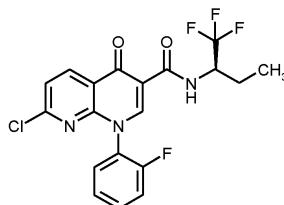
К суспензии 1.00 г (2.97 ммоль) соединения из Примера 35А в 10 мл ТГФ добавили 0.29 мл (3.3 ммоль) дихлорида щавелевой кислоты и каталитического количества диметилформамида. После прекращения образования газа реакцию смесь нагревали в течение 1 ч при 60°C и затем охладили до комнатной температуры. Все летучие компоненты удалили в вакууме и осадок растворили в 20 мл ДМФ. Одновременно с этим 481 мг (2.97 ммоль) 2,6-дихлоранилина растворили в 10 мл ДМФ и добавили 119 мг (2.97 ммоль) гидроксида натрия (60% в минеральном масле). Смесь повторно перемешивали 30 мин при КТ. Затем плавно добавили вышеупомянутый раствор и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию закончили посредством добавления воды и этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Органические фазы промыли дважды водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт растворили в небольшом количестве DCM и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент).

Получили 298 мг (18% теор. вых., 88% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.30 мин; 480 [M+H] $^+$ .

Пример 82А.

7-Хлор-1-(2-фторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



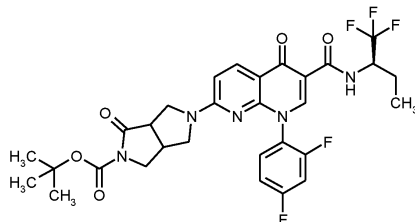
В соответствии с ААV1 250 мг (784 мкмоль) соединения из Примера 33А преобразовали с 192 мг (1.18 ммоль) (R)-1-трифторметилпропиламин гидрохлорида в присутствии 298 мг (784 мкмоль) НАТУ и 410 мкл (2.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 8.1 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 139 мг (41% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83- 7.65 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.17 мин; 428 [M+H] $^+$ .

## Пример 83А.

трет-Бутил-5-[8-(2,4-дифторфенил)-5-оксо-6-{{(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил}карбамоил}-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-1-оксогексагидропиррол [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (смесь диастереомеров)



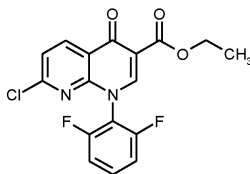
В соответствии с ААV3 200 мг (449 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 128 мг (538 мкмоль) рац-трет-бутил-1-оксо-октагидропиррол[3,4-с]пиррол-2-карбоксилата в присутствии 117 мкл (673 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 4.4 мл диметилформаида. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 224 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.47 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.65-6.90 (br. s, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 2.97-3.90 (m, 8H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.20 мин; 636 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 84А.

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



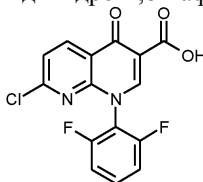
В раствор из 6.05 г (19.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиэтилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 3.44 г (26.6 ммоль) 2,6-дифторанилина в 30.2 мл DCM добавили 23.2 мл (133 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили 200 мл DCM и дважды промыли 75 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок перемешивали с 40 мл трет-бутилметилового эфира и осадок промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира. Затем в осадок добавили 30 мл DCM и 2.63 г (19.0 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили 200 мл DCM и дважды промыли 75 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 100 мл ацетонитрила и 30 мл ДМФ и нагрели до 50°C. При 50°C добавили 1.66 г (12.0 ммоль) карбоната калия и смесь повторно перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и влили в 200 мл водной 1 М соляной кислоты. Смесь экстрагировали трижды 150 мл DCM. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок перемешивали с 200 мл воды, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 4.19 г (60% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.78 мин; 365 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 85А.

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



К суспензии 3.83 г (10.5 ммоль) соединения из Примера 84А в 31.5 мл воды поочередно добавили 31.5 мл концентрированной соляной кислоты и 31.5 мл тетрагидрофурана. Полученную в результате суспензию интенсивно перемешивали 4 ч при 120°C и после чего охладили до комнатной температуры.

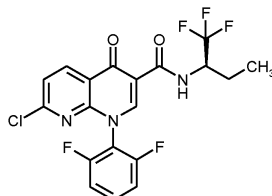
Смесь разбавили 100 мл воды и осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 3.39 г (95% теор. вых., 98.9% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.74 мин; 337 [M+H] $^+$ .

Пример 86А.

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



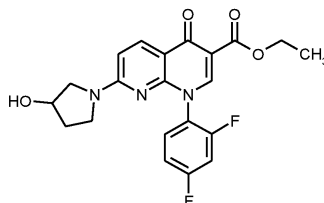
В соответствии с AAV1 500 мг (1.43 ммоль) соединения из Примера 85А преобразовали с 350 мг (2.14 ммоль) (R)-1-трифторметилпропиламин гидрохлорида в присутствии 542 мг (1.43 ммоль) НАТУ и 596 мкл (3.42 ммоль) DIPEA в 14.3 мл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 493 мг (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.30 мин; 446 [M+H] $^+$ .

Пример 87А.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

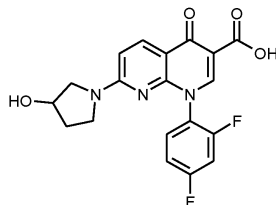


В раствор 3.00 г (8.23 ммоль) 7-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты (получение описано в DE 4301246, Пример U, с. 26) в 20.8 мл ДМФ поочередно добавили 1.33 мл (16.5 ммоль) рац-3-пирролидинола и 5.01 мл (28.8 ммоль) DIPEA. Смесь повторно перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию закончили посредством добавления воды и осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.33 г (97.5% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =0.83 мин; 416 [M+H] $^+$ .

Пример 88А.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



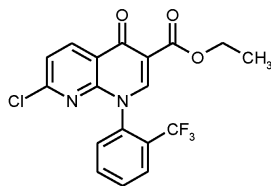
3.30 г (8.02 ммоль) соединения из Примера 87А в 25 мл воды частично растворили/суспендировали, добавили 25 мл концентрированной соляной кислоты и в течение 6 ч нагревали с обратным холодильником. Реакционную смесь оставили до конца недели при КТ. Осадок затем откачали, промыли водной 0.5 М соляной кислоты и этанолом и высушили в высоком вакууме. Получили 2.14 г (67% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =0.80 мин; 388 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.77 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 4.43-3.01 (m, 6H, z.T. при водном пике), 2.07-1.73 (m, 2H).

Пример 89А.

7-Хлор-4-оксо-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



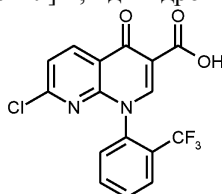
В раствор из 6.05 г (19.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этоксиэтилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 4.59 г (28.5 ммоль) 2-трифторметиланилина в 30 мл DCM добавили 23.2 мл (133 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при КТ. Затем добавили 2.63 г (19.0 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь разбавили 400 мл DCM и дважды промыли 150 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученную суспензию перемешали с 40 мл трет-бутилметилового эфира, осадок откачали, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 4.21 г (55% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.81$  мин; 397 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

Пример 90А.

7-Хлор-4-оксо-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



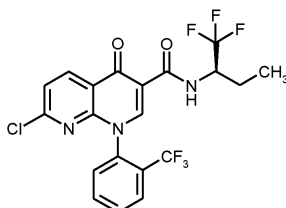
К суспензии 4.10 г (10.3 ммоль) соединения из Примера 89А в 51 мл ТГФ добавили 20.7 мл водного 1 М раствора гидроксида лития (20.7 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 3 ч при КТ. Затем разбавили 250 мл воды, и значение pH 1н. водной соляной кислоты довели до уровня pH 1. Осадок откачали, промыли водой и сушили в течение ночи в вакуумной сушильной установке при 40°C. Получили 3.77 г (98% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.84$  мин; 369 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 14.03 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, 1H).

Пример 91А.

7-Хлор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 250 мг (678 мкмоль) соединения из Примера 90А преобразовали с 166 мг (1.02 ммоль) (R)-1-трифторметилпропиламин гидрохлорида в присутствии 258 мг (678 мкмоль) НАТУ и 354 мкл (2.03 ммоль) DIPEA в 7 мл ДМФ. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (25 г, картридж на основе диоксида кремния, поток: 25 мл/мин, детекция: 220 и 270 нм, циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент (0% этиловый эфир уксусной кислоты, затем 20% этиловый эфир уксусной кислоты, затем 30% этиловый эфир уксусной кислоты). Оба атропоизомера разделили и получили 56.6 мг (17% теор. вых., 99% чистоты, атропоизомер 1, Пример 92А) и 58.8 мг (18% теор. вых., 99% чистоты, атропоизомер 2, Пример 93А) указанного в заголовке соединения в качестве атропоизомеров.

Пример 92А.

7-Хлор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.32$  мин; 478 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 93А.

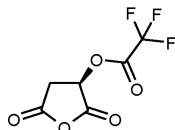
7-Хлор-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.31$  мин; 478 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 94А.

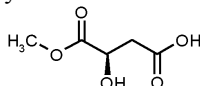
(3R)-2,5-Диоксотетрагидрофуран-3-ил трифторацетат



При 0°C в 5.70 г (42.5 ммоль) (2R)-2-гидроксисукциновой кислоты добавили 12.0 мл (85.0 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты и повторно перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении при комнатной температуре. Исходный продукт использовали без дополнительной очистки в Примере 95 А.

Пример 95А.

(3R)-3-Гидрокси-4-метокси-4-ацетоуксусная кислота

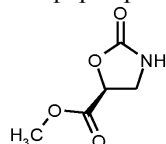


В 9.02 г (42.5 ммоль) соединения из Примера 94А добавили 5.17 мл (128 ммоль) метанола и повторно перемешивали в течение 4ч при комнатной температуре. Затем избыток метанола удалили при пониженном давлении и осадок перекристаллизовали из диэтилового эфира/циклогексана. Твердую фазу высушили в высоком вакууме. Получили 5.84 г (92.8% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H).

Пример 96А.

(5S)-2-Оксо-1,3-оксазолидин-5-метилвый эфир карбоновой кислоты

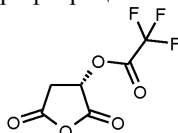


В раствор 5.84 г (39.4 ммоль) соединения из Примера 95А в 159 мл трет-бутанола добавили 11.9 г (43.4 ммоль) дифенилфосфорилиазида и 6.05 мл (43.4 ммоль) триэтиламина и затем нагревали в течение 4 ч с обратным холодильником. Смесь охладили до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством флэш-хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан-градиент). В заключение перекристаллизовали из этилового эфира уксусной кислоты/циклогексана, твердую фазу высушили в высоком вакууме и получили 3.29 г (57.7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H).

Пример 97А.

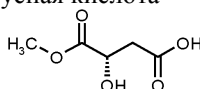
(3S)-2,5-Диоксотетрагидрофуран-3-ил трифторацетат



При 0°C в 5.70 г (42.5 ммоль) (2S)-2-гидроксисукциновой кислоты добавили 12.0 мл (85.0 ммоль) ангидрида трифторуксусной кислоты и смесь повторно перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении при комнатной температуре. Исходный продукт использовали без дополнительной очистки в Примере 98А.

Пример 98А.

(3S)-3-Гидрокси-4-метокси-4-ацетоуксусная кислота

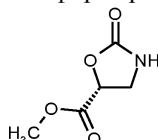


В 9.02 г (42.5 ммоль) соединения из Примера 97А добавили 5.17 мл (128 ммоль) метанола и повторно перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем при пониженном давлении удалили избыток метанола и осадок перекристаллизовали из диэтилового эфира/циклогексана. Твердую фазу высушили в высоком вакууме. Получили 5.95 г (94.5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.67 (br. s, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H).

Пример 99А.

(5R)-2-Оксо-1,3-оксазолидин-5-метиловый эфир карбоновой кислоты

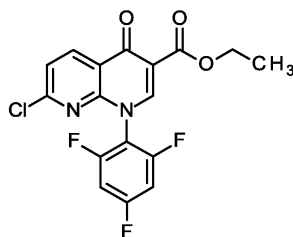


В раствор 5.95 г (39.4 ммоль) соединения из Примера 98А в 160 мл трет-бутанола. добавили 12.2 г (44.2 ммоль) дифенилфосфорилазида и 6.16 мл (44.2 ммоль) триэтиламина и затем нагревали в течение 4 ч с обратным холодильником. Смесь охладил до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством флэш-хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан-градиент). В заключение перекристаллизовали из этилового эфира уксусной кислоты/циклогексана, твердую фазу высушили в высоком вакууме и получили 3.48 г (59.7% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H).

Пример 100А.

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

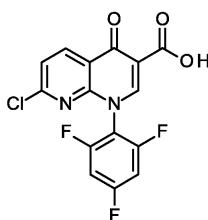


В раствор 12.1 г (38.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этокси-этилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 7.83 г (53.2 ммоль) 2,4,6-трифторанилина в 60.5 мл DCM добавили 46.4 мл (266 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при КТ. Затем добавили 5.26 г (38.0 ммоль) карбоната калия и нагревали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

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

Пример 100В.

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



Взяли 8.60 г (22.5 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты (Пример 100А) в 67.7 мл воды, добавили 67.7 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 67.7 мл ТГФ и повторно перемешивали 4.5 ч при 110°C. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком ва-



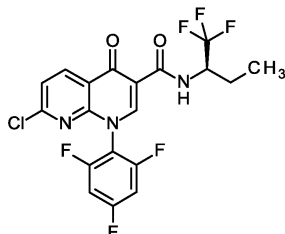
кууме. Получили 7.87 г (98% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H).

Пример 100С.

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



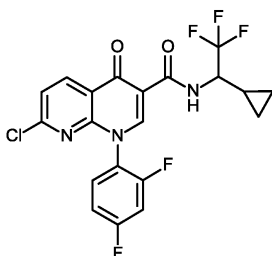
В соответствии с AAV1 1.00 г (2.82 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 100В) преобразовали с 692 мг (4.23 ммоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 1.07 г (2.82 ммоль) NATU и 1.18 мл (6.77 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 28.3 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 1.16 г (88% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.35$  мин; 464  $[M+H]^+$ .

Пример 101А.

рац-7-Хлор-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



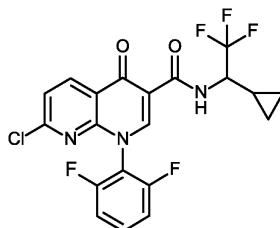
В соответствии с AAV1 500 мг (1.49 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4-дифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 35А) преобразовали с 391 мг (2.23 ммоль) 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида (рацемат, CAS 75702-99-7) в присутствии 565 мг (1.49 ммоль) NATU и 621 мкл (3.56 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 15 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 20 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 564 мг (82% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.37-0.28 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.20$  мин; 458  $[M+H]^+$ .

Пример 102А.

рац-7-Хлор-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-1-(2,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



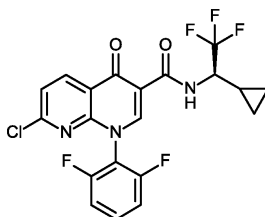
В соответствии с ААV1 1.00 г (2.97 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,6-дифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 85А) преобразовали с 782 мг (4.46 ммоль) 1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида (рацемат, CAS 75702-99-7) в присутствии 1.13 г (2.97 ммоль) НАТУ и 1.24 мл (7.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 30 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 20 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 20 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 1.11 г (81% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.54 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.32 мин; 458 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 103А.

7-Хлор-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



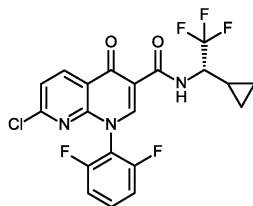
В соответствии с ААV1 1.00 г (2.94 ммоль) соединения из Примера 85А преобразовали с 774 мг (4.41 ммоль) (R)-1-трифторметилпропиламин гидрохлорида в присутствии 1.12 г (2.94 ммоль) НАТУ и 1.23 мл (7.06 ммоль) DIPEA в 29.5 мл ДМФ. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 840 мг (62% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.31 мин; 458 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 104А.

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



В соответствии с ААV1 350 мг (1.03 ммоль) соединения из Примера 85А преобразовали с 217 мг (1.24 ммоль) (S)-1-трифторметилпропиламин гидрохлорида в присутствии 391 мг (1.03 ммоль) НАТУ и

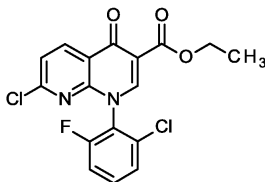
430 мкл (2.47 ммоль) DIPEA в 10 мл ДМФ. Исходную смесь влили в смесь из 30 мл воды и 5 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали. Осадок растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 325 мг (69% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.53 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.20$  мин; 458 [M+H] $^+$ .

Пример 105A.

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



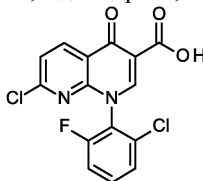
В раствор 6.05 г (19.0 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этокси-этилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 3.88 г (26.6 ммоль) 2-хлор-6-фторанилина в 30.3 мл дихлорметана добавили 23.2 мл (133 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при КТ. Затем добавили 2.63 г (19.0 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь разбавили 200 мл DCM и дважды промыли 75 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученную суспензию перемешали с 40 мл трет-бутилметилового эфира, осадок откачали, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 5.70 г (64% теор. вых., 81% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.76-7.57 (m, 4H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; 381 [M+H] $^+$ .

Пример 105B.

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



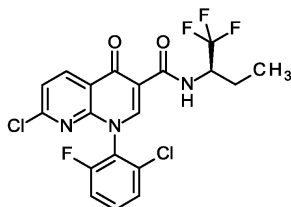
Взяли 5.70 г (14.9 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-6-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты в 45 мл воды, добавили 45 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 45 мл ТГФ и повторно перемешивали 4.5 ч при 120°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 4.12 г (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78-7.57 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.84$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 352.9$  [M+H] $^+$ .

Пример 105C.

7-Хлор-1-(2-хлор-6-фторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 1.00 г (2.83 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-6-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 695 мг (4.25 ммоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 1.08 г (2.83 ммоль) NATU и 1.18 мл (6.80 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 28.4 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Ор-

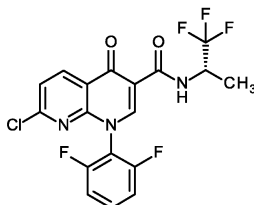
ганические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 1.09 г (82% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07-9.06 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.57 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.31$  мин; 462 [M+H] $^+$ .

Пример 106А.

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



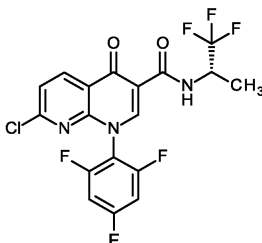
В соответствии с AAV1 880 мг (2.61 ммоль) соединения из Примера 85А преобразовали с 443 мг (3.92 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин в присутствии 994 мг (2.61 ммоль) НАТУ и 1.09 мл (6.27 ммоль) DIPEA в 26.4 мл ДМФ. Реакцию закончили посредством добавления 20 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 20 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 773 мг (68% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.19$  мин; 432 [M+H] $^+$ .

Пример 107А.

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



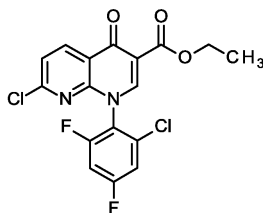
В соответствии с AAV1 1.00 г (2.82 ммоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 478 мг (4.23 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин в присутствии 1.07 г (2.82 ммоль) НАТУ и 1.18 мл (6.77 ммоль) DIPEA в 28.5 мл ДМФ. Реакцию закончили посредством добавления 25 мл воды и 35 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 15 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 25 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 751 мг (59% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.93 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 5.00-4.86 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.26$  мин; 450 [M+H] $^+$ .

Пример 108А.

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

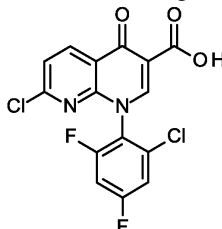


В раствор 13.8 г (43.4 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этокси-этилового эфира акриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 9.93 г (60.7 ммоль) 2-хлор-4,6-дифторанилина в 68.2 мл дихлорметана добавили 52.9 мл (304 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при КТ. Затем добавили 6.00 г (43.4 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь разбавили 600 мл DCM и дважды промыли 200 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученную суспензию перемешивали с 80 мл трет-бутилметилового эфира, осадок откачали, промыли 20 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 15.0 г (72% теор. вых., 83% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; 399  $[M+H]^+$ .

Пример 108В.

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



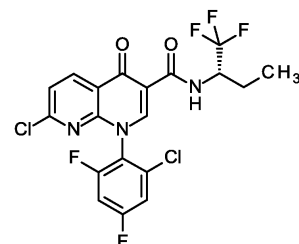
Взяли 15.0 г (37.6 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этилового эфира карбоновой кислоты в 131 мл воды, добавили 131 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 131 мл ТГФ и повторно перемешивали 4.5 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 10.2 г (72% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.87$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 370.9$   $[M+H]^+$ .

Пример 108С.

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



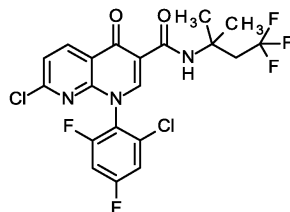
В соответствии с AAV1 1.00 г (2.69 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 513 мг (4.04 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 1.02 г (2.69 ммоль) NATU и 657 мкл (3.77 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 27 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 914 мг (71% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.40$  мин; 480  $[M+H]^+$ .

Пример 109А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



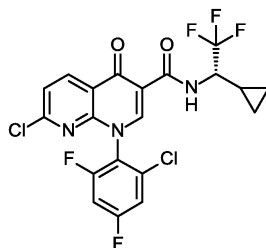
В соответствии с ААV1 255 мг (680 мкмоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 181 мг (1.02 ммоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 259 мг (680 мкмоль) НАТУ и 415 мкл (2.38 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 7 мл диметилформаида. Реакционную смесь 1н. водной соляной кислоты довели до уровня pH 1 и в несколько этапов очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 202 мг (60% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.70 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 3.03-2.89 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.41$  мин; 494  $[M+H]^+$ .

Пример 110А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



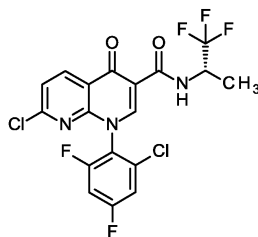
В соответствии с ААV1 600 мг (1.62 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 426 мг (2.43 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 615 мг (1.62 ммоль) НАТУ и 676 мкл (3.88 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 16.2 мл диметилформаида. Реакционную смесь подмешали в смесь из 200 мл воды и 16 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали. Осадок растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 633 мг (79% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.46-4.32 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.71-0.53 (m, 3H), 0.40-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.23$  мин; 492  $[M+H]^+$ .

Пример 111А.

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



В соответствии с ААV1 5.00 г (13.5 ммоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 1.83 г (16.2 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 5.12 г (13.5 ммоль) НАТУ и 5.63 мл (32.3 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 135 мл диметилформаида. Реакционную смесь подмешали в смесь из 600 мл воды и 135 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали. Осадок растворили в 12 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной

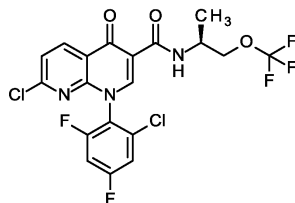
кислоты - градиент). Получили 4.12 г (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.98-4.86 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.21$  мин; 466 [M+H] $^+$ .

Пример 112А.

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



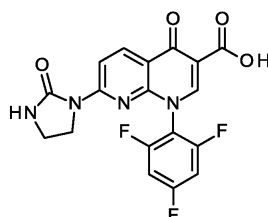
В соответствии с ААV1 264 мг (704 мкмоль) 7-хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты преобразовали с 190 мг (1.06 ммоль) (2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 268 мг (704 мкмоль) НАТУ и 294 мкл (1.69 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 7 мл диметилформамида. Реакционную смесь подмешали в смесь из 42 мл воды и 6 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали. Осадок растворили в дихлорметане, фазы разделили, органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 299 мг (86% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.76-9.61 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.32$  мин; 496 [M+H] $^+$ .

Пример 113А.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



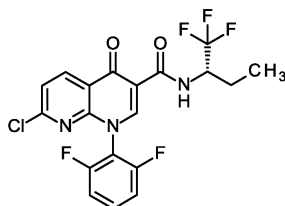
В соответствии с ААV2 15.0 г (42.3 ммоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 25.5 г (296 ммоль) имидазолин-2-она в присутствии 14.6 г (106 ммоль) карбоната калия, 190 мг (846 мкмоль) ацетата палладия(II) и 979 мг (1.69 ммоль) ксантофоса в 400 мл 1,4-диоксана. Смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 90°C и затем охладили до комнатной температуры. Суспензию подмешали в воду и с помощью разбавленной водной соляной кислоты установили уровень pH 2. Осадок откачали и промыли водой. Осадок перемешивали в ацетонитриле, откачали, промыли и высушили в высоком вакууме. Получили 15.0 г (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 14.7 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.63-8.47 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.37$  мин; 405 [M+H] $^+$ .

Пример 114А.

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



В соответствии с ААV1 1.00 г (2.97 ммоль) соединения из Примера 85А преобразовали с 566 мг (4.46 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин в присутствии 1.13 г (2.97 ммоль) НАТУ и 1.24 мл (7.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 30 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 20 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 20 мл

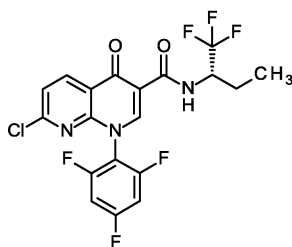
смеси из 1н. водной соляной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида аммония. Затем трижды промыли 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 10 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 884 мг (66% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.20 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  446  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 115А.

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



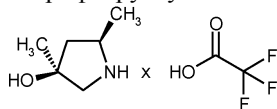
В соответствии с ААV1 2.00 г (5.64 ммоль) из Примера 100В преобразовали с 1.11 г (6.77 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин в присутствии 2.14 г (5.64 ммоль) НАТУ и 3.34 мл (19.2 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 57 мл диметилформаида. Реакционную смесь разбавили 75 мл воды и 100 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 60 мл смеси из 1н. водной соляной кислоты и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Затем трижды промыли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в дихлорметане и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 1.28 г (49% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.30 мин; МС (ESIpos)  $m/z$  464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 116А.

(3S,5R)-3,5-Диметилпирролидин-3-ол трифторуксусная кислота

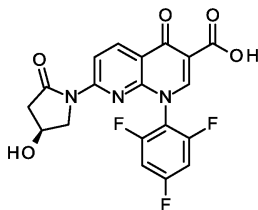


В раствор 100 мг (464 мкмоль) трет-бутил-(2R,4S)-4-гидрокси-2,4-диметилпирролидин-1-карбата в 1.5 мл дихлорметана добавили 500 мкл (6.49 ммоль) трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок трижды совместно выпарили с 5 мл дихлорметана. Получили 98.6 мг (88%, теор. вых. 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.10 (br. s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.62 (ddd, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (s, 3H).

Пример 117А.

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



В соответствии с ААV2 50.0 г (141 ммоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 17.1 г (169 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 29.2 г (211 ммоль) карбоната калия, 6.33 г (28.2 ммоль) ацетата палладия(II) и 16.3 г (28.2 ммоль) ксантфоса в 1000 мл 1,4-диоксана при 80°C в течение 1.5 ч. Исходную смесь охладили и примешали в смесь из ледяной воды, соляной кислоты и этилового эфира уксусной кислоты. Смесь откачали через кизельгур, органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили и затем сгустили. В осадок добавили ацето-

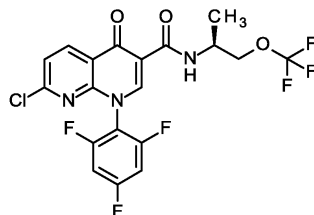


нитрил, охладили, откачали и осадок промыли холодным ацетонитрилом. Получили 48 г (81% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.33$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  420  $[M+H]^+$ .

Пример 118А.

7-Хлор-1-(2,4,6-трифторфенил)-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



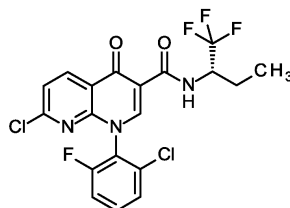
В соответствии с AAV1 250 мг (698 мкмоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 188 мг (1.05 ммоль) (2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 265 мг (698 мкмоль) НАТУ и 292 мкл (1.68 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 7 мл диметилформаида. Реакционную смесь подмешали в смесь из 42 мл воды и 6 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали. Осадок растворили в дихлорметане, фазы разделили, органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 226 мг (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.63 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.21$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  480  $[M+H]^+$ .

Пример 119А.

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



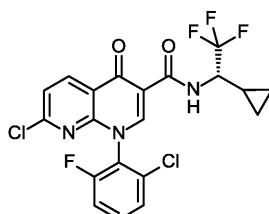
В соответствии с AAV1 500 мг (1.42 ммоль) соединения из Примера 105В преобразовали с 347 мг (2.12 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 538 мг (1.42 ммоль) НАТУ и 592 мкл (3.40 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 14.2 мл диметилформаида. Реакционную смесь подмешали в раствор из 50 мл воды и 15 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали, промыли водой и высушили. Осадок растворили в 10 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 496 мг (75% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.56 (m, 4H), 4.84-4.70 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.33$  мин; 462  $[M+H]^+$ .

Пример 120А.

7-Хлор-1-(2-хлор-6-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



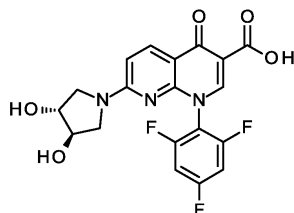
В соответствии с AAV1 250 мг (708 мкмоль) соединения из Примера 105В преобразовали с 186 мг (1.06 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 269 мг (708 мкмоль) НАТУ и 296 мкл (1.70 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 7.1 мл диметилформаида. Реакционную смесь подмешали в раствор из 25 мл воды и 8 мл 1н. водной соляной кислоты и осадок откачали, промыли водой и высушили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 250 мг (74% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.06 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.57 (m, 3H), 4.45-4.32 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.73-0.53 (m, 3H), 0.40-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.35 мин; 474 [M+H] $^+$ .

Пример 121А.

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

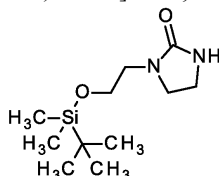


В соответствии с ААV3 10.0 г (28.2 ммоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 4.46 г (31.0 ммоль, 97% чистоты) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 17.2 мл (98.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 150 мл диметилформамида. Смесь разбавили 350 мл воды, 150 мл 1н. водной соляной кислоты и 250 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу трижды экстрагировали 250 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы дважды промыли 250 мл фосфат-буферного раствора (3.52 г гидрогенфосфата калия, 7.26 г динатрия гидрофосфата дигидрата в 1000 мл воды, pH 7) и 250 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили до объема приблизительно 100 мл. При перемешивании медленно по каплям добавили 250 мл трет-бутилметилового эфира. Осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 10.8 г (91% теор. вых., 100% после ЖХ-МС) указанного в заголовке соединения. После NMR продукт еще содержит следы этилового эфира уксусной кислоты, но может использоваться без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.06 (br. s, 1H, частично при резонансе этилового эфира уксусной кислоты), 3.94 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.68 мин;  $m/z$  = 563 [M+H] $^+$ .

Пример 122А. 1-(2-{трет-Бутил(диметил)силил}окси)этил)имидазолидин-2-он



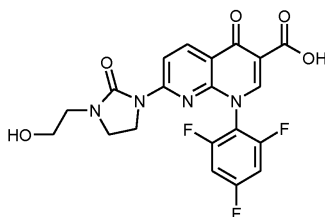
В раствор 1.00 г (7.68 ммоль) 1-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-он (CAS 3699-54-5) и 628 мг (9.22 ммоль) имидазола в 7.75 мл диметилформамида при 0°C 1.27 г (8.45 ммоль) добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Все летучие вещества удалили при пониженном давлении, и к осадку добавили 10 мл воды. Смесь трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 1.24 г (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 6.24 (br. s, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.78 мин;  $m/z$  = 245 [M+H] $^+$ .

Пример 123А.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



В соответствии с общим режимом работы 2 250 мг (705 мкмоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 190 мг (775 мкмоль) соединения из Примера 122А в присутствии 244 мг (1.76 ммоль) карбоната калия, 7.9 мг (35 мкмоль) ацетата палладия и 41 мг (70 мкмоль) ксантфоса в 10 мл диоксана в течение 90 мин при 90°C. Реакционную смесь влили в 15 мл водной 1н. соляной кислоты и 15 мл насы-

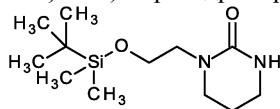
шенного водного раствора хлорида натрия и повторно перемешали. Смесь дважды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы сгустили. Осадок очистили в три этапа посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). К собранным фракциям силилированного промежуточного соединения снова добавили 10 мл водной 1н. соляной кислоты и перемешивали 30 мин при 40°C. Затем сгустили и осадок разделили в три этапа посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили и получили 269 мг (85% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 4.75 (br. s, 1H), 3.58-3.46 (m, 6H), 3.28 (t, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.18 мин; МС (ESIpos): m/z = 449 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 124А.

1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)тетрагидропиримидин-2(1H)-он



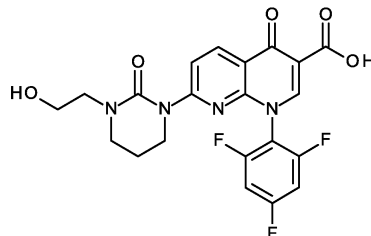
В раствор 600 мг (4.16 ммоль) 1-(2-гидроксиэтил)тетрагидропиримидин-2(1H)-она (DE1121617, 1962) и 690 мг (4.58 ммоль) трет-бутил(хлор)диметилсилана в 4.2 мл ДМФ при 0°C добавили 340 мг (4.99 ммоль) имидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 30 мин при 0°C и в течение ночи при КТ. Затем все летучие вещества удалили при пониженном давлении и к осадку добавили 10 мл воды и трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 732 мг (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 6.11 (s, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.83 мин; МС (ESIpos): m/z = 259 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 125А.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



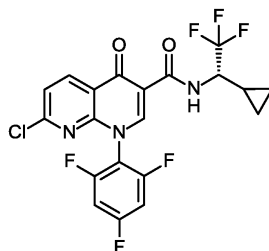
В соответствии с общим режимом работы 2 250 мг (705 мкмоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 166 мг (641 мкмоль) соединения из Примера 124А в присутствии 221 мг (1.60 ммоль) карбоната калия, 7.2 мг (32 мкмоль) ацетата палладия и 37 мг (64 мкмоль) ксантофоса в 6.4 мл диоксана в течение 90 мин при 90°C. Реакционную смесь разбавили 15 мл диоксана, влили в 15 мл водной 1н. соляной кислоты и 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и повторно перемешали при 40°C. Смесь трижды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы сгустили. Осадок очистили в два этапа посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 110 мг (26% теор. вых., 78% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.61 (br. s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.36 мин; МС (ESIpos): m/z = 463 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 126А.

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



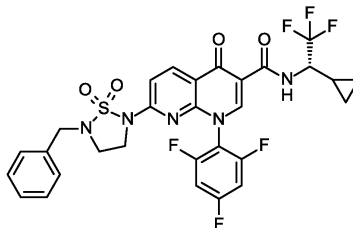
В соответствии с ААV1 2.00 г (5.64 ммоль) из Примера 100В преобразовали с 1.09 г (6.20 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида в присутствии 2.14 г (5.64 ммоль) НАТУ и 2.36 мл (13.5 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 50 мл диметилформамида. Смесь повторно перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем реакционный раствор влили в 20 мл воды. Добавили 3 мл 1н. водной соляной кислоты, осадок откачали и промыли водой. Осадок растворили в 10 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты градиент). Получили 1.82 г (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.31 мин; МС (ESIpos) m/z 476 [M+H] $^+$ .

Пример 127А.

7-(5-Бензил-1,1-диоксид о-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты

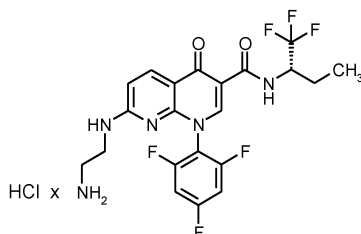


В соответствии с ААV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 53.5 мг (252 мкмоль) 2-бензил-1,2,5-тиадиазолидин 1,1-диоксида в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантофоса в 1.5 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок растворили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили и получили 104 мг (75% теор. вых., 98.5% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.39 мин; МС (ESIpos) m/z 652 [M+H] $^+$ .

Пример 128А.

7-[(2-Аминоэтил)амино]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты гидрохлорид



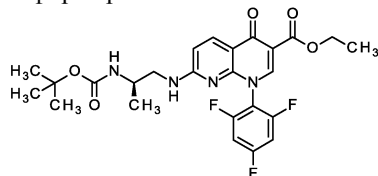
В раствор 500 мг (1.08 ммоль) соединения из Примера 115А в 11 мл диметилформамида добавили 1.44 мл (21.6 ммоль) этан-1,2-диамина. Смесь повторно перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. Исходную смесь и растворили 6 мл водной соляной кислоты и 4 мл ацетонитрила и очистили в два этапа посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 426 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения. Выход основан на свободном амине.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.44 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (br. s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.67 мин; МС (ESIpos) m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129А.

7-((2R)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пропил)амино)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

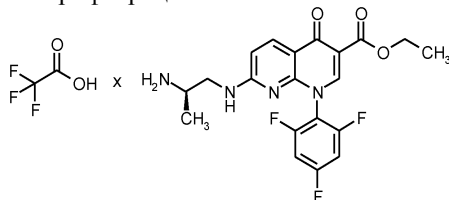


В раствор 1.50 г (3.92 ммоль) соединения из Примера 100А в 25 мл диметилформаида поочередно добавили 991 мг (4.70 ммоль) трет-бутил [(2R)-1-аминопропан-2-ил]карбамат гидрохлорида и 2.39 мл (13.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и 37 ч при 60°C. Затем реакционный раствор влили в 250 мл воды и водной 1н. соляной кислотой довели до уровня рН 5. Осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.81 г (85% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.82 мин; МС (ESIpos) m/z 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129В.

7-[(2R)-2-Аминопропил]амино)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты Трифторацетат

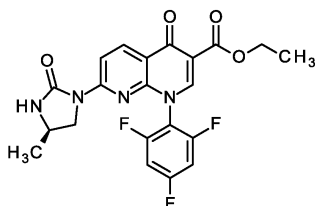


В раствор 1.80 г (3.46 ммоль) соединения из Примера 129А в 100 мл дихлорметана добавили 5.33 мл (69.2 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Затем все летучие вещества удалили при пониженном давлении и осадок отогнали с толуолом и лиофилизировали. Получили 2.50 г (в количественном отношении, 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=0.92 мин; МС (ESIpos) m/z 421 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129С.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты



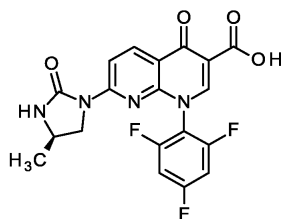
В раствор 2.50 г (4.68 ммоль) соединения из Примера 129В в 103 мл диметилформаида поочередно добавили 647 мг (4.68 ммоль) карбоната калия и 1.90 г (11.7 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 6ч при комнатной температуре. Реакционный раствор влили в 600 мл воды и добавили 5 мл водной 1н. соляной кислоты. Осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.20 г (59% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.86 мин; МС (ESIpos) m/z 447 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 129D.

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



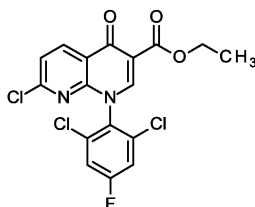
Взяли 1.19 г (2.67 ммоль) соединения из Примера 129C в 8 мл воды, добавили 8 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 8 мл ТГФ и повторно перемешивали 3 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили 100 мл воды. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 994 мг (87% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.49$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 419$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 14.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 1.13 (d, 3H).

Пример 130A.

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



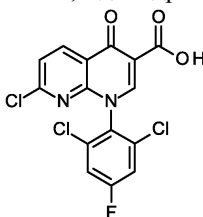
В раствор 6.07 г (19.1 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 4.81 г (26.7 ммоль) 2,6-дихлор-4-фторанилина в 30 мл DCM добавили 23.3 мл (134 ммоль) DIPEA и перемешивали 4 ч при КТ. Затем добавили 2.64 г (19.1 ммоль) карбоната калия и нагревали в течение ночи с обратным холодильником. Смесь разбавили 200 мл DCM и дважды промыли 75 мл 1 М водной соляной кислоты. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученную суспензию перемешали с 40 мл трет-бутилметилового эфира, осадок откачали, промыли 10 мл трет-бутилметилового эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 3.81 г (45% теор. вых., 94% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.04$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  415  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.88 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Пример 130B.

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

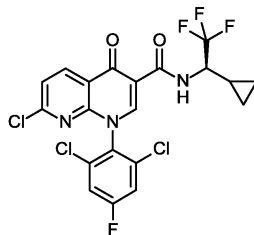


Взяли 3.81 г (8.62 ммоль, 94% чистоты) соединения из Примера 130A в 38 мл воды, добавили 38 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 38 мл ТГФ и повторно перемешивали 4.5 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили 200 мл воды. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 3.36 г (в количественном отношении, 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 5):  $R_t=1.96$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 387$   $[M+H]^+$ .

## Пример 130С.

7-Хлор-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



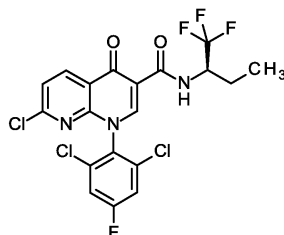
В соответствии с AAV1 460 мг (1.18 ммоль) соединения из Примера 130В преобразовали с 313 мг (1.76 ммоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида в присутствии 447 мг (1.18 ммоль) HATU и 491 мкл (2.82 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 12 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 369 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.6 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.29 мин; МС (ESIpos) m/z 464 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 131А.

7-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



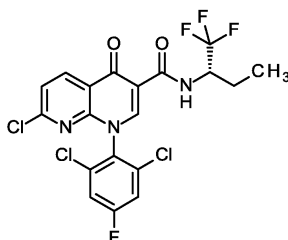
В соответствии с AAV1 1.00 г (2.58 ммоль) соединения из Примера 130В преобразовали с 633 мг (3.87 ммоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амина гидрохлорида в присутствии 981 мг (2.58 ммоль) HATU и 1.08 мл (6.19 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 26 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты, и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты градиент) и 1.07 г (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.28 мин; МС (ESIpos) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 132А.

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



В соответствии с AAV1 900 мг (2.30 ммоль) соединения из Примера 130В преобразовали с 438 мг (3.45 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амина в присутствии 874 мг (2.30 ммоль) HATU и 561 мкл

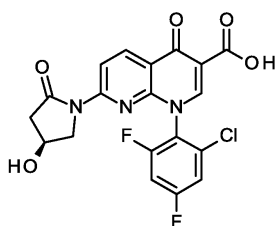
(3.22 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 23 мл диметилформаида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 425 мг (37% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.28 мин; МС (ESIpos) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 133А.

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



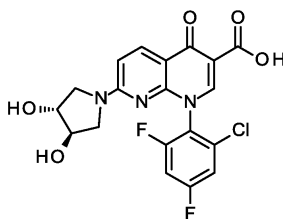
В соответствии с ААV2 1.40 г (3.77 ммоль) соединения из Примера 108В преобразовали с 458 мг (4.53 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 782 мг (5.66 ммоль) карбоната калия, 169 мг (754 мкмоль) ацетата палладия(II) и 437 мг (754 мкмоль) ксантофоса в 26.8 мл 1,4-диоксана при 80°C в течение 1.5 ч. Исходную смесь охладили и примешали в смесь из ледяной воды, соляной кислоты и этилового эфира уксусной кислоты. Смесь откачали через кизельгур, органические фазы водой и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили и затем сгустили. 152 мг осадка очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и 84.2 мг (5% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения. Основное количество осадка экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром, выпаренным на приборе Сокслета в течение 22 ч. Остаток перемешали с 3 мл ацетонитрила, осадок откачали, трижды промыли 0.5 мл ацетонитрила и высушили в высоком вакууме. Получили 1.01 г (51% теор. вых., 83% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.76 мин; МС (ESIpos) m/z 436 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).

Пример 134А.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



В раствор 150 мг (404 мкмоль) соединения из Примера 108В в 4 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 69.8 мг (485 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 246 мкл (1.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. После полного превращения подкислили 1н. водной соляной кислоты до pH 1, сконцентрировали и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 161 мг (90% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

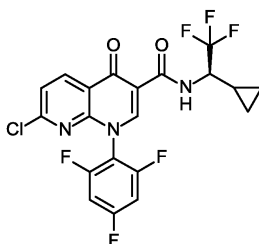
ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.21 мин; МС (ESIpos) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 15.23 (br. s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H).



## Пример 135А.

7-Хлор-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



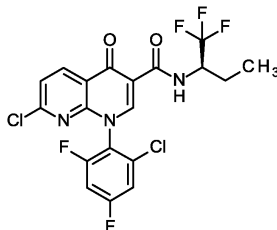
В соответствии с AAV1 500 мг (1.40 ммоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 368 мг (2.09 ммоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорида в присутствии 531 мг (1.40 ммоль) NATU и 583 мкл (3.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 14 мл диметилформаида. Реакцию закончили посредством добавления 20 мл воды и 30 мл этилового эфира уксусной кислоты, и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 20 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 10 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 510 мг (76% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.37-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.23 мин; МС (ESIpos) m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 136А.

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



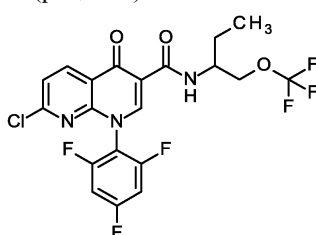
В соответствии с AAV1 1.00 г (2.69 ммоль) соединения из Примера 108В преобразовали с 661 мг (4.04 ммоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амина гидрохлорида в присутствии 1.02 г (2.69 ммоль) NATU и 1.13 мл (6.47 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 27 мл диметилформаида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в дихлорметане и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 1.01 г (78% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.92-9.85 (m, 1H), 9.13-9.08 (m, 1H), 8.80- 8.74 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.40 мин; МС (ESIpos) m/z 480 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 137А.

7-Хлор-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (рацемат)



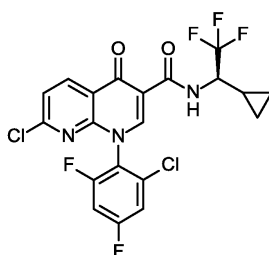
В соответствии с AAV1 200 мг (564 мкмоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 120 мг (620 мкмоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 241 мг (564 мкмоль) HATU и 236 мкл (1.35 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 5.7 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 10 мл воды и 15 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в дихлорметане и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 188 мг (67% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.60 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 4.28-4.14 (m, 3H), 1.76-1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.23 мин; МС (ESIpos) m/z 494 [M+H] $^+$ .

Пример 138А.

7-Хлор-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(III)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



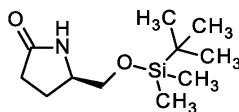
В соответствии с AAV1 640 мг (1.72 ммоль) соединения из Примера 108В преобразовали с 459 мг (2.59 ммоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 656 мг (1.72 ммоль) HATU и 721 мкл (4.14 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 17.3 мл диметилформамида. Реакцию закончили посредством добавления 40 мл воды и 60 мл этилового эфира уксусной кислоты и фазы разделили. Водные фазы трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и объединенные органические фазы промыли 40 мл смеси (1:1, об./об.) из насыщенного водного раствора хлорида натрия и водной 1н. соляной кислоты. Органические фазы трижды промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в дихлорметане и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и 635 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 4.46-4.32 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.41 мин; 492 [M+H] $^+$ .

Пример 139А.

(5R)-5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси} метил)пирролидин-2-он



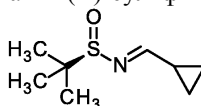
В раствор 1.03 г (8.95 ммоль) (5R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он и 914 мг (13.4 ммоль) имидазола в 20 мл диметилформамида при 0°C добавили 1.39 г (8.95 ммоль) трет-бутилдиметилсилилхлорида. Смесь повторно перемешивали 30 мин при 0°C и в течение ночи при комнатной температуре. Затем все летучие вещества удалили при пониженном давлении, и к осадку добавили 100 мл воды и трижды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 1.56 г (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.70 (br. s, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =0.97 мин; 230 [M+H] $^+$ .

Пример 140А.

N-(Циклопропилметилеп)-2-метилпропан-2-(R)-сульфинамид

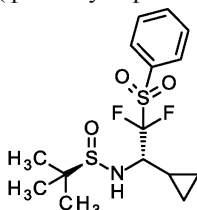


В раствор 1.73 г (14.3 ммоль) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 2.00 г (28.5 ммоль) циклопропанкарбальдегида в 85.6 мл дихлорметана добавили 6.83 г (42.8 ммоль) сульфата меди(II) (высушенный). Смесь повторно перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем отфильтровали через 3 см целита и повторно промыли дихлорметаном. Органические фазы дважды промыли 10 мл водного раствора 10%-ного хлорида аммоний, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 2.47 г (86% теор. вых., 86% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.37$  мин; 174  $[M+H]^+$ .

Пример 140В.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2-дифтор-2-(фенилсульфонил)этил]-2-метилпропан-2-(R)-сульфинамид



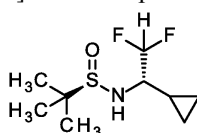
В раствор 728 мг (4.20 ммоль) соединения из Примера 140А и 769 мг (4.00 ммоль) дифторметилфенилсульфона при  $-78^\circ\text{C}$  добавили 4.8 мл (4.8 ммоль, 1 М в ТГФ) гексаметилдисилазида лития и повторно перемешивали 20 мин. Реакцию закончили посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и трижды экстрагировали 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Осадок растворили в 4 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Обратной полученный эдукт из Примера 140А аналогичным образом повторно преобразовали и содержащие продукт фракции объединили. Получили 897 мг (58%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.98-7.88 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.77-0.48 (m, 4H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.93$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  366  $[M+H]^+$ .

Пример 140С.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2-дифторэтил]-2-метилпропан-2-(R)-сульфинамид

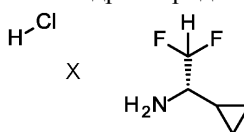


К суспензии 650 мг (1.78 ммоль) соединения из Примера 140В и 1.79 г (12.6 ммоль) гидрофосфата натрия в 23 мл метанола при  $-20^\circ\text{C}$  добавили 4.02 г амальгамы натрия (5% натрий). Смесь повторно перемешивали в течение 4.5 ч, декантировали и все летучие вещества удалили при пониженном давлении. Добавили 15 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и трижды экстрагировали 15 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 397 мг (98% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.79$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  226  $[M+H]^+$ .

Пример 140D.

(1S)-1-Циклопропил-2,2-дифторэтанамин гидрохлорид



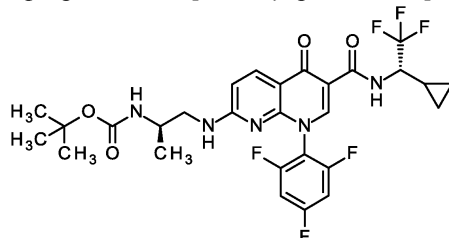
В раствор 396 мг (1.76 ммоль) соединения из Примера 140С в 24.8 мл метанола 6.20 мл (24.8 ммоль, 4н. в диоксане) соляной кислоты добавили и повторно перемешивали в течение 30 мин. Затем исходную смесь выпарили до сухого остатка и перемешали с 8 мл диэтилового эфира, центрифугировали, декантировали и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 209 мг (75% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}-d_2$ )  $\delta$  [ppm] = 6.28 (t, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.62-0.46 (m, 2H).

Оборотность: MeOH, конц. 0.4850 г/100 мл,  $\lambda$ : 365 нм [-15,12°].

Пример 141А.

трет-Бутил [(2R)-1-{{6-{{[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил}}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}амино} пропан-2-ил]карбамат

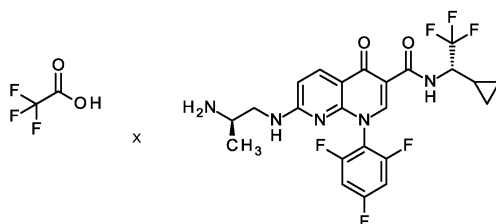


В раствор 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А в 3.1 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 93.0 мг (441 мкмоль) трет-бутил [(2R)-1-аминопропан-2-ил]карбамат гидрохлорида и 225 мкл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 72 ч. Реакционный раствор разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 161 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.24$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  614  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 141В.

7-{{[(2R)-2-Аминопропил]амино}-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты трифторуксусной кислоты

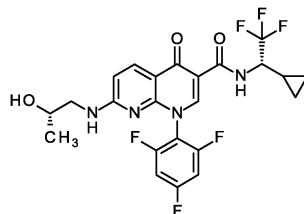


В раствор 166 мг (271 мкмоль) соединения из Примера 141А в 10 мл дихлорметана при охлаждении в ледяной ванне добавили 5.00 мл (64.9 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении. Осадок отогнали с толуолом и высушили в высоком вакууме. Получили 170 мг (99% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.32$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 142А.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-{{[(2S)-2-гидроксипропил]амино}-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



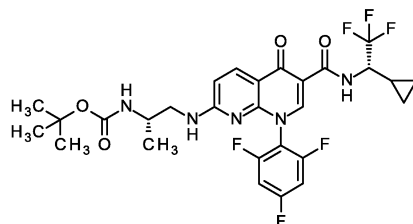
В раствор 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А в 3.1 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 33.2 мг (441 мкмоль) (2S)-1-аминопропан-2-ола и 192 мкл (1.10 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавили 1 мл ацетонитрила, 0.5 мл воды и 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 136 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.69-0.47 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  515  $[M+H]^+$ .

Пример 143А.

трет-Бутил [(2S)-1-{{6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}амино} пропан-2-ил]карбамат

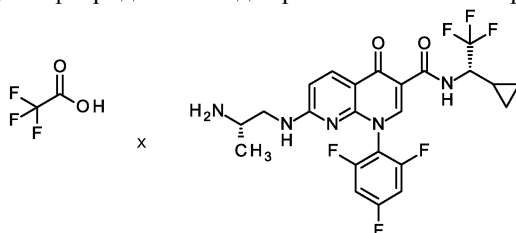


В раствор 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А в 3.1 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 93.0 мг (441 мкмоль) трет-бутил [(2S)-1-аминопропан-2-ил]карбамат гидрохлорида и 225 мкл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 72 ч. Реакционный раствор разбавили 0.2 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) разделили. Получили 174 мг (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.22$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  614  $[M+H]^+$ .

Пример 143В.

7-{{(2S)-2-Аминопропил}амино}-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты трифторуксусная кислота

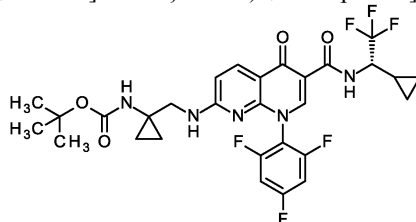


В раствор 174 мг (283 мкмоль) соединения из Примера 143А в 10 мл дихлорметана при охлаждении в ледяной ванне добавили 436 мкл (5.66 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 3ч при комнатной температуре и затем добавили дополнительные 10 экв. трифторуксусной кислоты и перемешивали в течение дополнительного часа при комнатной температуре. Все летучие компоненты удалили при пониженном давлении, осадок дважды отогнали с 20 мл толуола и высушили в высоком вакууме. Получили 185 мг (в количественном отношении, 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.29$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  514  $[M+H]^+$ .

Пример 144А.

трет-Бутил [1-{{6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}амино} метил]циклопропил]карбамат

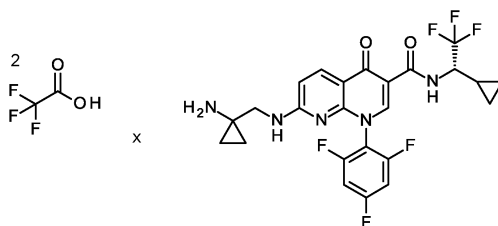


В раствор 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А в 3.1 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 98.3 мг (441 мкмоль) трет-бутил [1-(аминометил)циклопропил]карбамат гидрохлорида и 225 мкл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавили 0.2 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 171 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.30$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  626  $[M+H]^+$ .

Пример 144В.

7-{[(1-Аминоциклопропил)метил]амино}-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты бис-(трифторацетат)

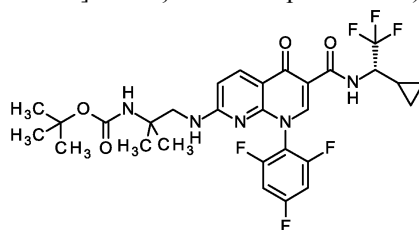


В раствор 170 мг (272 мкмоль) соединения из Примера 144А в 7.9 мл дихлорметана при охлаждении в ледяной ванне добавили 419 мкл (5.44 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Все летучие компоненты удалили при пониженном давлении, осадок отогнали с толуолом и в заключение лиофилизировали. Получили 185 мг (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.31$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  526  $[M+H]^+$ .

Пример 145А.

трет-Бутил (1-{[6-{[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]амино}-2-метилпропан-2-ил)карбамат

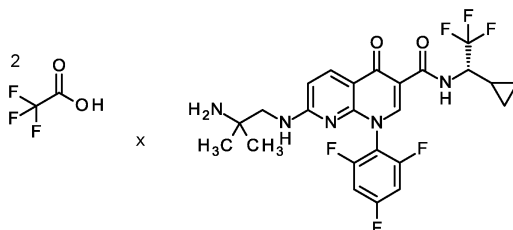


В раствор 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А в 3.1 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 99.2 мг (441 мкмоль) трет-бутил(1-амино-2-метилпропан-2-ил)карбамат гидрохлорида и 225 мкл (1.29 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 48 ч. Реакционный раствор разбавили 0.2 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) разделили. Получили 174 мг (87% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.40$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  628  $[M+H]^+$ .

Пример 145В.

7-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты бис-(трифторацетат)

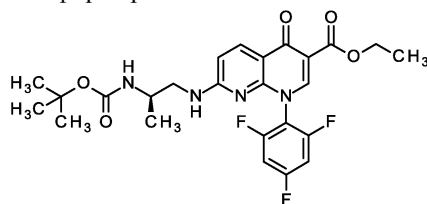


В раствор 172 мг (274 мкмоль) соединения из Примера 145А в 7.9 мл дихлорметана при охлаждении в ледяной ванне добавили 422 мкл (5.48 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Все летучие компоненты удалили при пониженном давлении, осадок отогнали с толуолом и в заключение лиофилизировали. Получили 185 мг (91% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.33$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  528  $[M+H]^+$ .

Пример 146А.

7-({(2R)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пропил}амино)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

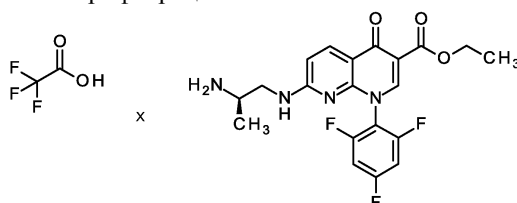


В раствор 1.50 г (3.92 ммоль) соединения из Примера 100А в 25 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 991 мг (4.70 ммоль) трет-бутил [(2R)-1-аминопропан-2-ил]карбамат гидрохлорида и 2.39 мл (13.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре и 37 ч при 60°C. Реакционный раствор влили в 250 мл воды и 1н. водной соляной кислоты довели до уровня pH 5. Осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.81 г (85% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.82$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  521  $[M+H]^+$ .

Пример 146В.

7-{{(2R)-2-Аминопропил}амино}-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты трифторацетат



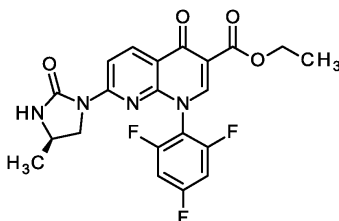
В раствор 1.80 г (3.46 ммоль) соединения из Примера 146А в 100 мл дихлорметана при охлаждении в ледяной ванне добавили 5.33 мл (69.2 ммоль) трифторуксусной кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 2.5 ч при комнатной температуре. Все летучие компоненты удалили при пониженном давлении, осадок отогнали с толуолом и в заключение лиофилизировали. Получили 2.50 г (в количественном отношении, 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=0.92$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  421  $[M+H]^+$ .

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.81$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  230  $[M+H]^+$ .

Пример 146С.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-этиловый эфир карбоновой кислоты

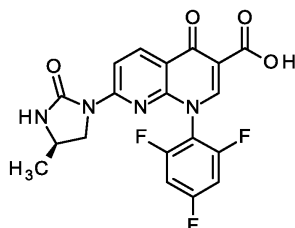


В раствор 2.50 г (4.68 ммоль) соединения из Примера 146В в 103 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 647 мг (4.68 ммоль) карбоната калия и 1.89 г (11.7 ммоль) 1,1'-карбонилдидимидазола. Смесь повторно перемешивали 6ч. Затем реакционный раствор влили в 600 мл воды, добавили 5 мл 1н. водной соляной кислоты, осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 1.20 г (57% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.86$  мин; МС (ESIpos)  $m/z$  447  $[M+H]^+$ .

Пример 146D.

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



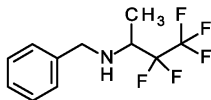
Взяли 1.19 г (2.67 ммоль) соединения из Примера 146С в 8 мл воды, добавили 8 мл 36%-ной водной соляной кислоты и 8 мл ТГФ и повторно перемешивали 4 ч при 110°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили 100 мл воды. Осадок откачали, повторно промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 995 мг (87% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.49$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 419 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 14.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 1.13 (d, 3H).

Пример 147А.

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



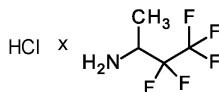
В раствор 2.00 г (12.2 ммоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-она в 10 мл дихлорметана при 0°C добавили 5.40 мл (18.3 ммоль) титантетраизопропоксида и 2.66 мл (24.4 ммоль) бензиламина. Смесь повторно перемешивали 90 мин при КТ, прежде чем снова охладили до 0°C. Затем добавили 2.14 г (34.1 ммоль) цианоборгидрида натрия, 36 мл метанола и 3Å молекулярное сито. Смесь нагрели до КТ и повторно перемешивали 2 д. Реакционный раствор с небольшим количеством воды и этилового эфира уксусной кислоты добавили и отфильтровали. Фильтрат дважды насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок дважды очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан 1/20) и получили 1.65 г (48% теор. вых., 91% чистоты) указанного в заголовке соединения.

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

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.28-7.36 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).

Пример 147В.

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

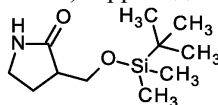


В раствор 1.50 г (5.92 ммоль) N-бензил-1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-амина в 27.4 мл метанола 150 мг палладия на угле (10%) добавили и в течение 6ч при нормальном давлении и комнатной температуре гидрировали. В заключение реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Приемник с дистиллированным растворителем затем переместили в колбу и добавили 4н. водной соляной кислоты в диоксане и повторно сгустили. Остаток перемешали с диэтиловым эфиром, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 456 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.21 (br. s, 3H), 4.40-4.29 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 148А.

3-({трет-Бутил(диметил)силил}окси)пирролидин-2-она (рацемат)



В раствор 110 мг (955 мкмоль) 3-(гидроксиметил)пирролидин-2-она и 97.6 мг (1.43 ммоль) имидазола в 5 мл диметилформамида при 0°C добавили 148 мг (955 мкмоль) трет-бутилдиметилсилилхлорида. Смесь 30 мин при 0°C и повторно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем все летучие вещества удалили при пониженном давлении, и к осадку добавили 10 мл воды и трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 115 мг (52% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

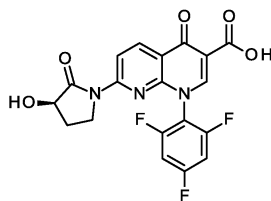
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.44 (br. s, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (d, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.81$  мин; МС (ESIpos)  $m/z 230 [M+H]^+$ .



Пример 149А.

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



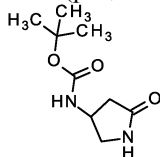
В соответствии с ААV2 270 мг (761 мкмоль) соединения из Примера 100В преобразовали с 92.4 мг (914 мкмоль) (3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 158 мг (1.14 ммоль) карбоната калия, 17 мг (76 мкмоль) ацетата палладия(II) и 88.1 мг (152 мкмоль) ксантфоса в 6 мл 1,4-диоксана при 80°C в течение 12 ч. В исходную смесь добавили катализатор и перемешивали дополнительные 5 ч при 80°C. В заключение реакцию смесь перемешивали со смесью из ледяной воды, соляной кислоты и этилового эфира уксусной кислоты. Смесь откачали через кизельгур и органические фазы промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в 6.5 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, в течение 14 мин затем 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 159 мг (49% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 14.37 (br. s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), резонанс частично при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.73 мин; МС (ESIpos) m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 151А.

трет-Бутил (5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (рацемат)

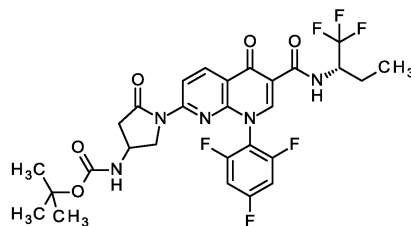


В раствор 100 мг (732 мкмоль) 4-аминопирролидин-2-он гидрохлорида (рацемат) в 1.5 мл воды и 3.5 мл диоксана при комнатной температуре добавили 185 мг (2.19 ммоль) гидрокарбоната натрия и 168 мг (769 мкмоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Смесь повторно перемешивали в течение ночи. Затем в исходную смесь добавили воду и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, сгустили и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 69.2 мг (47% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.48 мин; МС (ESIpos): m/z = 201 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 151В.

трет-Бутил {5-оксо-1-[5-оксо-6-[[[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил] пирролидин-3-ил} карбамат (смесь диастереомеров)

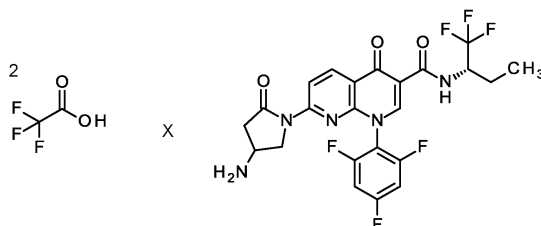


Карбонат калия (17.9 мг, 129 мкмоль), ацетат палладия(II) (3.87 мг, 17.2 мкмоль) и 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)-ксантен (9.98 мг, 17.2 мкмоль) перемешивали в 4.0 мл диоксана в атмосфере аргона в течение 10 мин при КТ. Затем добавили соединение из Примера 115А (40.0 мг, 86.2 мкмоль) и соединение из Примера 151А (20.7 мг, 103 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C. Исходную смесь непосредственно очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% ТРА). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 30.7 мг (79% чистоты, 45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.20 мин; МС (ESIpos): m/z = 628 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 151С.

7-[4-Амино-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (бис)-трифторацетат (смесь диастереомеров)

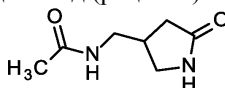


Соединение из Примера 151В (30.7 мг, 79% чистоты, 38.5 мкмоль) растворили в 2.0 мл дихлорметана, добавили трифторуксусную кислоту (150 мкл, 1.9 ммоль) и перемешивали 5 ч при КТ. Летучие вещества удалили в вакууме и осадок очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода 0,1%TFA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 25.7 мг (95% чистоты, 84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.72$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 528 [M+H]^+$ .

Пример 152А.

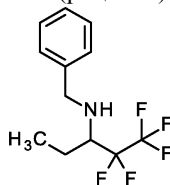
N-[(5-Оксопирролидин-3-ил)метил]ацетамид (рацемат)



Взяли 4-(аминометил)пирролидин-2-она гидрохлорид (рацемат) (30.0 мг, 199 мкмоль) в 1.0 мл дихлорметана и добавили триэтиламин (83 мкл, 600 мкмоль). В реакционную смесь добавили ацетилхлорид (17 мкл, 240 мкмоль) при 0°C и повторно перемешивали в течение ночи при КТ. Органические фазы один раз промыли водой и высушили над сульфатом магния. Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 11.7 мг указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующем этапе реакции без дальнейшей очистки.

Пример 153А.

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



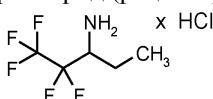
В раствор 2.00 г (11.4 ммоль) 1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-она в 10 мл дихлорметана при 0°C добавили 5.03 мл (17.0 ммоль) титантетраизопропоксида и 2.48 мл (22.7 ммоль) бензиламина. Смесь повторно перемешивали 90 мин при КТ, прежде чем снова охладили до 0°C. Затем добавили 2.00 г (31.8 ммоль) цианоборгидрида натрия, 36 мл метанола и 3Å молекулярное сито. Смесь нагрели до КТ и повторно перемешивали 2д. В реакционный раствор затем добавили небольшое количество воды и этилового эфира уксусной кислоты и отфильтровали. Фильтрат дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан 1/20) и получили 989 мг (25% теор. вых., 76% чистоты) указанного в заголовке соединения.

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

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.21-7.36 (m, 5H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 153В.

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



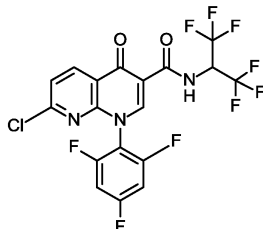
В раствор 980 мг (2.75 ммоль, 75% чистоты) соединения из Примера 153А в 11.3 мл метанола добавили 75 мг палладия на угле (10%) и гидрировали в течение 6ч при нормальном давлении и комнатной температуре. В заключение реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Приемник с дистиллированным растворителем затем пере-

местили в колбу и добавили 4н. водной соляной кислоты в диоксане и повторно сгустили. Остаток перемешали с диэтиловым эфиром, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 379 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.97 (br. s, 3H), 4.16-4.28 (m, 1H), 1.67-1.94 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 154А.

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



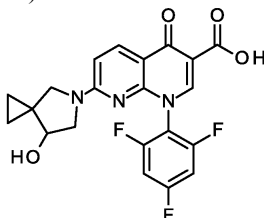
В раствор из 500 мг (1.41 ммоль) соединения из Примера 100В, 259 мг (1.55 ммоль) 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-амин и 740 мкл (4.20 ммоль) DIPEA в 13 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 3.30 мл (5.60 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в DMF). Смесь повторно перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь влили, а воду и этиловый эфир уксусной кислоты и фазы разделили. Органические фазы трижды промыли водой и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила, отфильтровали через миллипористый фильтр и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Вещество перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 432 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.39 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 504 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.76 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 6.36-6.47 (m, 1H).

Пример 155А.

7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота (рацемат)



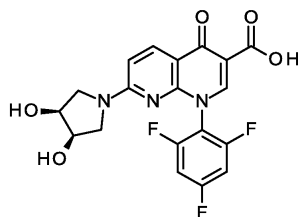
В соответствии с ААV3 500 мг (1.41 ммоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 239 мг (1.55 ммоль, 97% чистоты) 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол гидрохлорида в присутствии 860 мкл (4.90 ммоль) DIPEA в 14 мл DMF. Смесь разбавили водой, 1 М водной соляной кислоты и этиловым эфиром уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 422 мг (63% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.60 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 432 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.19 (br s, 1H), 8.99-9.04 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 6.89 (d, 0.40 H), 6.76 (d, 0.60 H), 5.04 (br s, 1H), 3.61-3.80 (m, 2H), 3.13-3.53 (m, 2.60H), 2.89 (d, 0.40H), 0.78-0.87 (m, 1H), 0.45-0.63 (m, 3H).

Пример 156А.

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



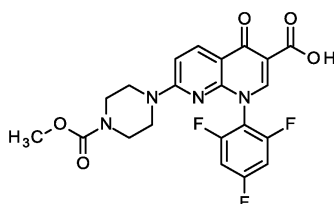
В соответствии с AAV3 500 мг (1.41 ммоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 236 мг (1.69 ммоль) (3R,4S)-пирролидин-3,4-диол-гидрохлорида в присутствии 860 мкл (4.90 ммоль) DIPEA в 6.3 мл DMF. Смесь разбавили водой, 1 М водной соляной кислоты и этиловым эфиром уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт перекристаллизовали из этилового эфира уксусной кислоты и циклогексана, откачали, повторно промыли небольшим количеством этилового эфира уксусной кислоты/циклогексана и дополнительно высушили. Получили 459 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

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

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.21 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H).

Пример 157А.

7-[4-(Метоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



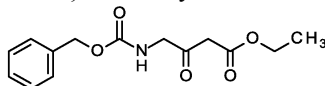
В соответствии с AAV3 500 мг (1.41 ммоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 244 мг (1.69 ммоль) метилпиперазин-1-карбоксилата в присутствии 860 мкл (4.90 ммоль) DIPEA в 6.3 мл DMF. Смесь разбавили ацетонитрилом, небольшим количеством воды и муравьиной кислотой. Вещество очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 380 мг (58% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.63$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 463$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.06 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.37-3.44 (m, 4H).

Пример 158А.

Этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-оксобутаноат



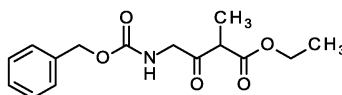
В раствор из 15.0 г (71.7 ммоль) N-[(бензилокси)карбонил]глицина в 534 мл ТГФ добавили 9.24 г (57.0 ммоль) карбонилдиимидзола (CDI) и повторно перемешивали в течение 2.5 ч при КТ. Затем при охлаждении в ледяной ванне добавили 9.76 г (57.4 ммоль) 3-этокси-3-оксобутаноата калия и 4.95 г (52.0 ммоль) хлорида магния. После полного добавления повторно перемешивали в течение 48 ч при 50°C. При пониженном давлении удалили растворитель, осадок растворили этиловым эфиром уксусной кислоты и насыщенным водным раствором хлорида аммония и фазы разделили. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градиент) и 12.7 г (60% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.83$  мин; МС (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 278$   $[M-H]$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.56 (br t, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.19 (t, 3H).

Пример 158В.

Этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-2-метил-3-оксобутаноат (рацемат)



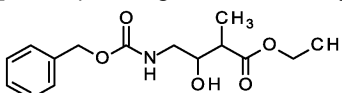
Суспензию из 1.00 г (3.58 ммоль) 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-эфира ацетоуксусной кислоты, 669 мкл (10.7 ммоль) йодметана и 990 мг (7.16 ммоль) карбоната калия в 15 мл ацетона подвергли реакции в течение 2 ч при 50°C в микроволновой печи. Смесь облучали в течение дополнительных 2 ч при 45°C при контроле за реакцией в микроволновой печи. Реакционную смесь влили в воду и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила, отфильтровали через миллипористый фильтр и в два этапа посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) разделили. Получили 536 мг (51% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.87$  мин; МС (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 292$  [M-H]<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.57 (br t, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.80 (q, 1H), 1.22-1.09 (m, 6H).

Пример 158С.

Этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-гидрокси-2-метилбутаноат (смесь диастереомеров)



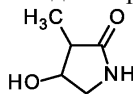
В раствор 533 мг (1.82 ммоль) 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-2-метил-3-эфира ацетоуксусной кислоты в 9.2 мл метанола при -78°C добавили 96.2 мг (2.54 ммоль) боргидрида натрия. Смесь медленно нагрели при контроле за реакцией до -15°C. При -15°C реакцию закончили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила и очистили в два этапа посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Получили 398 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.80$  мин; МС (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 296$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.26-7.45 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 0.3H), 7.11 (br t, 0.7H), 5.01 (s, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 0.3H), 3.63-3.71 (m, 0.7H), 3.11-3.20 (m, 0.7H), 2.93-3.07 (m, 1.3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.00-1.05 (m, 3H).

Пример 158D.

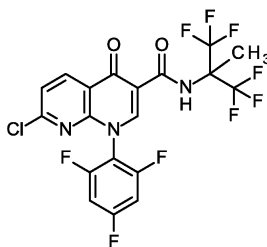
4-Гидрокси-3-метилпирролидин-2-она (смесь диастереомеров)



В раствор 397 мг (1.34 ммоль) 4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-гидрокси-2-этилового эфира метилбутановой кислоты в 7.2 мл метанола 40 мг палладия на угле (10%) добавили и гидрировали в течение 6ч при нормальном давлении и комнатной температуре. В заключение реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 211 мг (в количественном отношении) указанного в заголовке соединения, которое применяли на последующем этапе без дальнейшей очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.80), 0.936 (15.27), 0.954 (16.00), 0.985 (4.68), 1.002 (5.72), 1.010 (9.61), 1.021 (1.34), 1.028 (9.33), 1.038 (1.50), 1.055 (2.69), 1.073 (1.35), 1.158 (4.92), 1.176 (10.33), 1.194 (5.03), 2.004 (1.14), 2.022 (1.44), 2.039 (1.10), 2.225 (1.59), 2.239 (1.71), 2.243 (1.63), 2.257 (1.57), 2.479 (1.15), 2.854 (1.16), 2.868 (1.22), 2.878 (1.29), 2.893 (1.32), 2.958 (1.71), 2.962 (2.91), 2.966 (1.63), 2.984 (1.89), 2.988 (3.22), 2.992 (1.80), 3.317 (5.99), 3.329 (6.86), 3.333 (5.11), 3.336 (4.95), 3.343 (6.27), 3.350 (4.61), 3.355 (6.03), 3.360 (3.76), 3.374 (3.03), 3.377 (2.85), 3.414 (1.25), 3.431 (1.52), 3.449 (1.35), 3.847 (1.23), 3.862 (1.17), 4.018 (1.05), 4.035 (2.89), 4.053 (2.81), 4.071 (0.94), 4.194 (1.14), 4.207 (1.95), 4.219 (1.09), 7.419 (1.14).

Пример 159А 7-Хлор-N-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-метилпропан-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



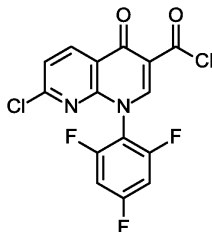
В раствор из 150 мг (423 мкмоль) соединения из Примера 100В, 91.9 мг (508 мкмоль) 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-метилпропан-2-амина и 220 мкл (1.30 ммоль) DIPEA в 1.6 мл этилового эфира уксусной кислоты по каплям добавили 740 мкл (1.30 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в DMF). Смесь повторно перемешивали в течение ночи при 80°C и добавили еще 370 мкл (0.65 ммоль) 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (ТЗР, 50% в DMF). Реакционную смесь повторно перемешивали 64 ч при 80°C и затем удалили растворитель при пониженном давлении. Осадок растворили в ацетонитриле, небольшом количестве воды и муравьиной кислоты, отфильтровали через миллипористый фильтр и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Получили 76.3 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.46$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 518 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.96 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (t, 2H), 2.08 (s, 3H).

Пример 160А.

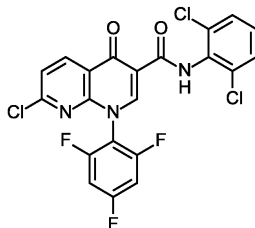
7-Хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорид



В раствор 800 мг (2.26 ммоль) соединения из Примера 100В в 18 мл ТГФ 490 мкл (6.70 ммоль) тионилхлорид добавили и повторно перемешивали 2 ч с обратным холодильником и затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении. Исходный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной обработки (количественное преобразование было принято).

Пример 160В.

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



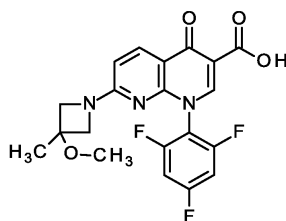
В раствор 840 мг (2.25 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбонилхлорида в 47 мл дихлорметана при КТ добавили 940 мкл (6.80 ммоль) триэтиламина и 438 мг (2.70 ммоль) 2,6-дихлоранилина. Смесь повторно перемешивали в течение 30 мин при КТ и в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь сгустили и растворили в дихлорметане, дважды промыли 1 М водной соляной кислоты, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Исходный продукт очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан = 1/1). Получили 544 мг (48% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.35$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 498 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.36-7.43 (m, 1H).

Пример 161А.

7-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



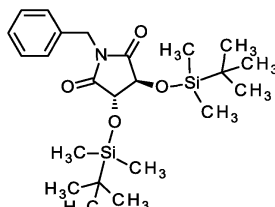
В соответствии с ААV3 91.3 мг (257 мкмоль) соединения из Примера 100В подвергли реакции с 42.5 мг (309 мкмоль) 3-метокси-3-метилазетидин-гидрохлорида в присутствии 160 мкл (900 мкмоль) DIPEA в 1.2 мл DMF. Реакцию закончили посредством добавления ацетонитрила, небольшого количества воды и муравьиной кислоты, отфильтровали через миллипористый фильтр и сырьевой раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 72.4 мг (63% теор. вых., 93% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 420 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.14 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 3.48-4.18 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

Пример 162А.

(3S,4S)-1-Бензил-3,4-бис-{{трет-бутил(диметил)силил}окси} пирролидин-2,5-дион

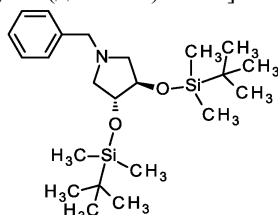


В раствор 1.03 г (4.65 ммоль) (3S,4S)-1-бензил-3,4-дигидрокси-пирролидин-2,5-диона и 949 мг (13.9 ммоль) имидазола в 19.2 мл ДМФ добавили 1.76 г (11.7 ммоль) трет-бутилдиметилсилилхлорида и реакционную смесь повторно перемешивали 3 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавили воду и трижды экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы промыли водой, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан = 1/4). Получили 1.57 г (75% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.25-7.36 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 4.53 (dd, 2H), 0.91 (s, 18H), 0.17 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

Пример 162В.

(3R,4R)-1-Бензил-3,4-бис-{{трет-бутил(диметил)силил}окси} пирролидин



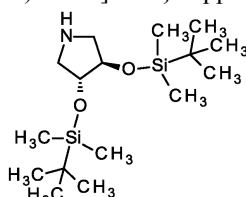
В раствор 1.57 г (3.49 ммоль) (3S,4S)-1-бензил-3,4-бис-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-пирролидин-2,5-диона в 11.3 мл ТГФ при 0°C по каплям добавили в 9.1 мл (1.00 М, 9.10 ммоль) борантетрагидрофуран-комплекс и реакционную смесь повторно перемешивали 2.5 ч при комнатной температуре и 2 ч с обратным холодильником. Растворитель удалили на ротационном выпарном аппарате и осадок растворили в 7 мл этанола. Смесь перемешивали 21 ч с обратным холодильником. Затем смесь выпарили на ротационном выпарном аппарате и добавили воду и диэтиловый эфир. Органические фазы трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия и выпарили. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градиент). Получили 711 мг (46% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.07$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 422 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.22-7.35 (m, 5H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.01-0.05 (m, 6H).

Пример 162С.

(3R,4R)-3,4-бис-{{трет-Бутил(диметил)силил}окси} пирролидин

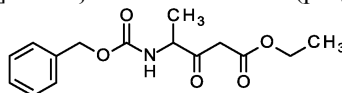


В раствор 711 мг (1.69 ммоль) (3R,4R)-1-бензил-3,4-бис-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-пирролидина в 7.7 мл этанола добавили 71.1 мг (506 мкмоль) палладий(II)гидроксида и гидрировали в течение 2.5 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. В заключение реакционную смесь отфильтровали через кизельгур и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 582 мг (в количественном отношении) указанного в заголовке соединения, которое применяли на последующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 4.26-4.39 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 2H), 0.85 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H).

Пример 163А.

Этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-оксопентаноат (рацемат)



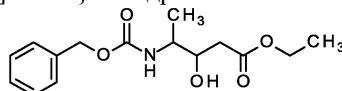
В раствор из 15.0 г (71.7 ммоль) N-[(бензилокси)карбонил]-DL-аланина в 200 мл ТГФ добавили 3.46 г (21.3 ммоль) карбонилдиимидазола (CDI) и повторно перемешивали в течение 2.5 ч при КТ. Затем при охлаждении в ледяной ванне добавили 3.63 г (21.3 ммоль) 3-этокси-3-оксопропаноат калия и 1.86 г (19.5 ммоль) хлорида магния. После полного добавления повторно перемешивали в течение ночи при 50°C. Добавили этиловый эфир уксусной кислоты, и насыщенный водный раствор хлорида аммония и фазы разделили. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градиент), и получили 2.90 г (37% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.63$  мин; МС (ESI $^-$ ):  $m/z = 292$  [M-H] $^-$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.74 (br d, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 6H).

Пример 163В.

Этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-гидроксипентаноат (смесь диастереомеров)



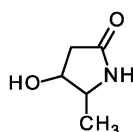
В раствор 1.0 г (3.41 ммоль) этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-оксопентаноата в 18 мл метанола при 0°C добавили 181 мг (4.77 ммоль) боргидрида натрия. Смесь медленно нагрели до КТ и повторно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакцию закончили посредством добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органические фазы трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Chromatogex C18, 10 мкм, 125x40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Получили 398 мг (40% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.79$  мин; МС (ESI $^+$ ):  $m/z = 296$  [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.27-7.39 (m, 5H), 7.08 (br d, 0.75H), 6.97 (br d, 0.25H), 4.97-5.04 (m, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.84-3.90 (m, 0.25H), 3.72-3.80 (m, 0.75H), 3.55-3.65 (m, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 0.75H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.98-1.06 (m, 3H).

Пример 163С.

4-Гидрокси-5-метилпирролидин-2-она (смесь диастереомеров)



В раствор 398 мг (1.35 ммоль) этил-4-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3-гидроксипентаноата в 6.8 мл метанола добавили 34 мг палладия на угле (10%) и гидрировали в течение 5 ч при нормальном

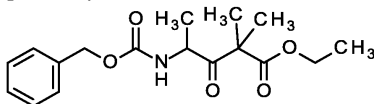


давлении и комнатной температуре. В заключение реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 152 мг (98% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое применяли на последующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.922 (1.20), 0.938 (1.18), 1.022 (4.00), 1.038 (5.02), 1.054 (16.00), 1.071 (15.05), 1.162 (0.96), 1.180 (1.95), 1.198 (0.96), 1.911 (2.63), 1.922 (2.66), 1.928 (0.88), 1.936 (0.72), 1.953 (3.08), 1.964 (3.16), 1.969 (1.02), 1.977 (0.79), 2.358 (0.76), 2.373 (0.78), 2.399 (0.72), 2.412 (3.05), 2.429 (2.91), 2.454 (2.51), 2.471 (2.81), 3.272 (1.56), 3.274 (1.65), 3.280 (1.80), 3.282 (1.89), 3.288 (2.04), 3.290 (2.15), 3.296 (2.48), 3.298 (2.71), 3.313 (14.07), 3.793 (1.26), 3.801 (1.51), 3.810 (1.48), 3.819 (1.12), 4.038 (0.90), 4.056 (0.89), 4.923 (0.86), 4.934 (0.81), 5.163 (2.76), 5.174 (2.65), 7.588 (1.18).

Пример 164А.

Этил-4-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2,2-диметил-3-оксопентаноат (рацемат)



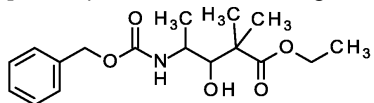
Суспензию из 500 мг (1.70 ммоль) этил-4-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-3-оксопентаноата, 320 мкл (5.10 ммоль) йодметана и 471 мг (3.41 ммоль) карбоната калия в 7.2 мл ацетона подвергли реакции в течение 16 ч при 60°C в микроволновой печи. Реакционную смесь влили в воду и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила, отфильтровали через миллипористый фильтр и разделили в два этапа посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Получили 260 мг (47% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.92 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 322  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.65 (br d, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (quint, 1H), 4.06 (q, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.11-1.18 (m, 6H).

Пример 164В.

Этил-4-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2,2-диметил-3-гидроксипентаноат (диастереомер 2)

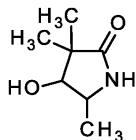


В раствор 260 мг (809 мкмоль) этил-4-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2,2-диметил-3-оксопентаноата в 4.5 мл метанола при 0°C добавили 42.9 мг (1.13 ммоль) боргидрида натрия. Смесь медленно нагрели до КТ и в течение 17 ч при КТ повторно перемешивали. Реакцию закончили посредством добавления насыщенного, водного раствора хлорида аммония. Органические фазы трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Получили 64.0 мг (24% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения (диастереомер 2). Получили 95.0 мг (34% теор. вых., 93% чистоты) диастереомера 1.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.71 мин; МС (ESIpos):  $m/z$  = 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 164С.

4-Гидрокси-3,3,5-триметилпирролидин-2-он (рацемат)

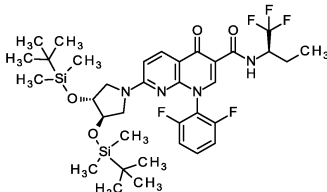


В раствор 64.0 мг (198 мкмоль) этил-4-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2,2-диметил-3-гидрокси-пентаноата (диастереомер 2) в 1.0 мл метанола добавили 5 мг палладия на угле (10%) и гидрировали в течение 6 ч при нормальном давлении и комнатной температуре. В заключение реакционную смесь отфильтровали через миллипористый фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Получили 20.0 мг (71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения, которое применяли на последующем этапе без дальнейшей очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.54 (br s, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

Пример 165А.

7-[(3R,4R)-3,4-бис-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}пирролидин-1-ил]-1-(2,6-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

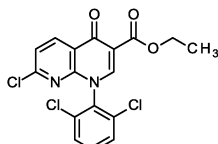


В соответствии с AAV3 75.0 мг (168 мкмоль) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 67.0 мг (202 мкмоль) соединения из Примера 162С в присутствии 100 мкл (590 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. При пониженном давлении удалили растворитель и исходный продукт очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градиент). Получили 119 мг (95% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (tt, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.69-4.80 (m, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.68 (br dd, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.79 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

Пример 166А.

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



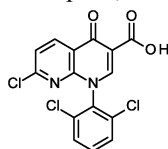
В раствор из 6.07 г (19.1 ммоль) 2-[(2,6-дихлорпиридин-3-ил)карбонил]-3-этилового эфира этоксиакриловой кислоты (CAS 157373-27-8) и 4.33 г (26.7 ммоль) 2,6-дихлоранилина в 30 мл DCM добавили 23 мл (130 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. В заключение, к реакционной смеси добавили 2.64 г (19.1 ммоль) карбоната калия и реакцию нагревали в течение 4д с обратным холодильником. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном, дважды промыли 1 М водной соляной кислоты и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Остаток перемешали с диэтиловым эфиром, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. К веществу добавили дихлорметан и метанол (1:1, об./об.). Смесь недолго прокипятили, и откачали осадок. Маточный раствор сгустили, и выпавший осадок повторно откачали. Получили 2.83 г (37% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 396$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

Пример 166В.

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



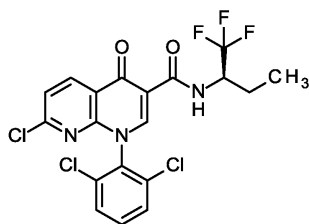
К суспензии 2.78 г (7.00 ммоль) соединения из Примера 166А в 23 мл воды поочередно добавили 23 мл концентрированной соляной кислоты и 23 мл тетрагидрофурана. Полученную в результате суспензию интенсивно перемешивали 30ч при 120°C и после чего охладил до комнатной температуры. Смесь разбавили 150 мл воды и осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 2.49 г (96% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 368$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.82 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H).

Пример 166С.

7-Хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



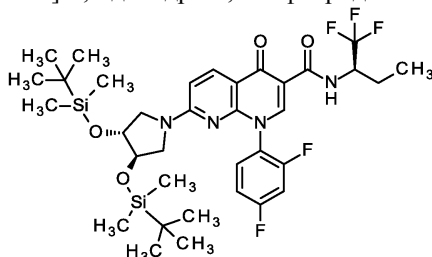
В соответствии с AAV1 400 мг (1.08 ммоль) 7-хлор-1-(2,6-дихлорфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты подвергли реакции с 266 мг (1.62 ммоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин-гидрохлорида в присутствии 494 мг (1.30 ммоль) HATU и 570 мкл (3.20 ммоль) DIPEA в 6.0 мл DMF. Смесь разбавили водой, 1 М водной соляной кислоты и этиловый эфир уксусной кислоты. Фазы разделили, органические фазы удалили при пониженном давлении. Исходный продукт суспендировали в ацетонитриле и осадок (116.5 мг указанного в заголовке соединения) отфильтровали. Маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили вместе с осадком 304 мг (59% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.40$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 478 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.91 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.77-7.83 (m, 3 H), 7.67-7.73 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 0.98 (t, 3 H).

Пример 167А.

7-[(3R,4R)-3,4-бис-{трет-Бутил(диметил)силил}окси}пирролидин-1-ил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид

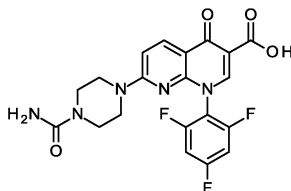


В соответствии с общим режимом работы 3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 89.3 мг (269 мкмоль) соединения из Примера 162С в присутствии 140 мкл (790 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл DMF. При пониженном давлении удалили растворитель и исходный продукт очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градент). Получили 166 мг (в количественном отношении) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.42-7.58 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.95-3.17 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 0.96 (t, 3H), 0.76-0.86 (m, 18H), 0.08 (s, 6H), -0.03-0.05 (m, 6H).

Пример 168А.

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



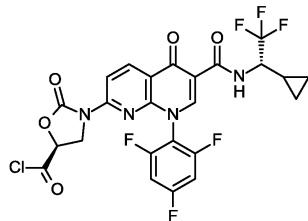
В соответствии с общим режимом работы 3 500 г (1.41 ммоль) 7-хлор-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 100В) подвергли реакции с 219 мг (1.69 ммоль) пиперазин-1-карбоксамидом в присутствии 860 мкл (4.90 ммоль) DIPEA в 6.3 мл DMF. Осадок (358 мг указанного в заголовке соединения) отфильтровали от реакционной смеси, и маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вместе с осадком получили 418 мг (67% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.70$  мин; МС (ESIpos):  $m/z = 448 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 15.09 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.44-3.59 (m, 4H).

Пример 169А.

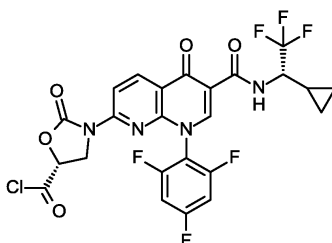
(5S)-3-[6-{[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбонилхлорид



В раствор 317 мг (556 мкмоль) соединения из Примера 667 в 7.0 мл дихлорметана добавили 410 мкл (5.60 ммоль) тионилхлорида и повторно перемешивали 3 ч с обратным холодильником и добавили еще 820 мкл (11.2 ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь повторно перемешивали в течение ночи с обратным холодильником и затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении. Исходный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной обработки (количественное преобразование было принято).

Пример 170А.

(5R)-3-[6-{[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбонилхлорид

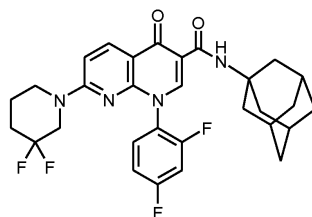


В раствор 440 мг (771 мкмоль) соединения из Примера 670 в 10 мл дихлорметана добавили 560 мкл (7.70 ммоль) тионилхлорида и повторно перемешивали 3 ч с обратным холодильником и добавили еще 1.12 мл (15.4 ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь в течение ночи с обратным холодильником повторно перемешивали и затем все летучие компоненты удалили при пониженном давлении. Исходный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной обработки (количественное преобразование было принято).

### Примеры осуществления

Пример 1.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



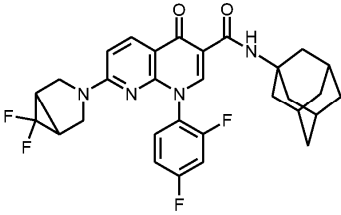
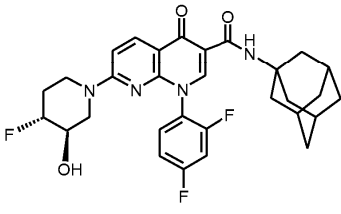
Смесь из 80 мг (0.17 ммоль) соединения из Примера 65А, 54 мг (0.34 ммоль) 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида и 88 мг (0.68 ммоль) DIPEA в 1.5 мл NMP перемешивали 2 ч при 23°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Получили 43 мг (45% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

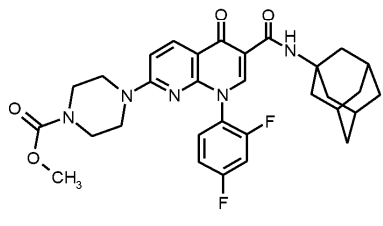
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.85), 0.008 (1.65), 1.609 (0.87), 1.620 (1.04), 1.673 (7.07), 2.011 (0.49), 2.029 (0.86), 2.058 (16.00), 2.073 (2.19), 2.366 (0.53), 2.710 (0.50), 3.534 (0.91), 3.546 (1.26), 3.562 (0.86), 3.824 (0.46), 3.841 (0.59), 3.855 (0.75), 3.885 (0.41), 7.185 (1.64), 7.208 (1.68), 7.339 (0.69), 7.348 (0.66), 7.568 (0.46), 7.575 (0.47), 7.590 (0.61), 7.597 (0.72), 7.600 (0.63), 7.616 (0.46), 7.623 (0.45), 7.779 (0.44), 7.795 (0.53), 7.802 (0.90), 7.816 (0.89), 7.823 (0.51), 7.839 (0.42), 8.295 (2.38), 8.318 (2.19), 8.514 (4.49), 9.883 (2.53).

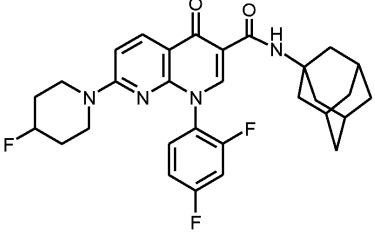
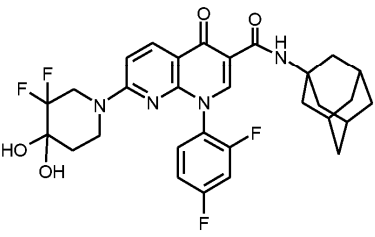
ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.34 мин; m/z = 479.2 [M+H]<sup>+</sup>.

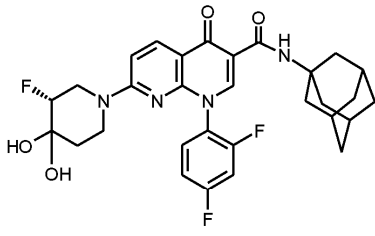
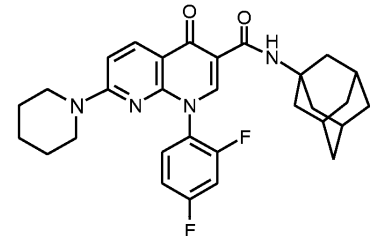
По аналогии с Примером 1 получили указанные в табл. 1 примеры соединений, в которых соединение из Примера 65А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 1

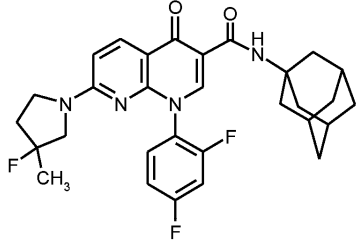
При мер		Аналитические данные
2	<p>7-(6,6-дифтор-3-азабицикло-[3.1.0]гекс-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(92 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.42</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 553.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 1.67</math> (m, 6 H), 2.06 (m, 9H), 2.58-2.77 (m, 2H, частично перекрыт сигналом DMSO), 3.44 (br. s, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.53- 7.64 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.91 (br.s, 1H).</p>
3	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фторо-3-гидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.26</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 553.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta = 1.39</math>-1.55 (m, 1H), 1.68 (s, 6 H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.06 (m, 9H), 2.90-3.09 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 5.41-5.49 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.91 (br. s, 1H).</p>

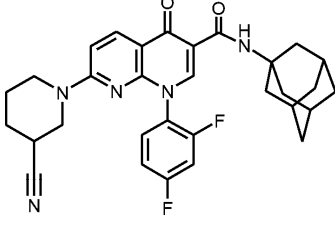
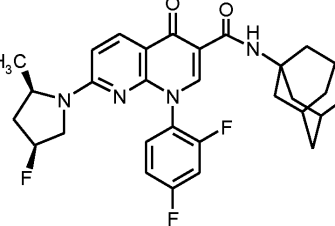
4	<p>4-[8-(2,4-дифторфенил)-5-оксо-6-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-илкарбамоил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-метилвый эфир карбоновой кислоты</p>  <p>(74 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.30 мин  МС (ESpos): m/z = 578.2 [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.17), 0.008 (0.97), 1.157 (1.26), 1.175 (2.57), 1.193 (1.30), 1.672 (7.47), 1.988 (4.65), 2.055 (16.00), 3.360 (1.42), 3.374 (3.07), 3.388 (2.46), 3.493 (2.28), 3.506 (2.93), 3.520 (1.59), 3.603 (13.90), 4.021 (1.08), 4.038 (1.07), 7.070 (2.00), 7.093 (2.02), 7.308 (0.42), 7.325 (0.78), 7.332 (0.76), 7.334 (0.61), 7.344 (0.41), 7.348 (0.43), 7.351 (0.45), 7.354 (0.40), 7.555 (0.52), 7.562 (0.55), 7.578 (0.70), 7.581 (0.76), 7.585 (0.78), 7.589 (0.65), 7.604 (0.54), 7.611 (0.52), 7.761 (0.51), 7.775 (0.61), 7.782 (1.00), 7.797 (1.01), 7.804 (0.56), 7.819 (0.49), 8.297 (2.65), 8.319 (2.43), 8.503 (5.19), 9.897 (2.86).</p>
---	---	--

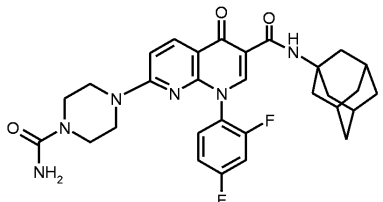
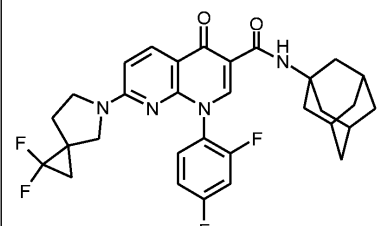
5	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(4-фтор-пиперидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(81 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.38</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 537.5</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.670 (8.34), 1.828 (0.58), 2.055 (16.00), 2.365 (0.20), 2.710 (0.19), 3.494 (1.01), 3.602 (0.95), 4.797 (0.41), 4.919 (0.41), 7.124 (1.42), 7.147 (1.47), 7.309 (0.45), 7.330 (0.88), 7.351 (0.49), 7.562 (0.47), 7.584 (0.83), 7.604 (0.48), 7.772 (0.40), 7.794 (0.82), 7.809 (0.82), 7.830 (0.38), 8.272 (1.60), 8.295 (1.52), 8.493 (3.05), 9.909 (2.30)</p>
6	<p>7-(3,3-дифтор-4,4-дигидрокси-пиперидин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(18 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.17</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 587.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.003 (5.12), 1.020 (4.58), 1.174 (1.24), 1.671 (8.60), 1.987 (2.21), 2.057 (16.00), 3.560 (1.43), 3.824 (0.84), 6.433 (1.52), 7.197 (1.18), 7.220 (1.24), 7.346 (0.81), 7.594 (0.81), 7.798 (0.93), 7.813 (0.94), 8.191 (1.88), 8.294 (2.21), 8.317 (2.03), 8.516 (4.68), 9.880 (2.69).</p>

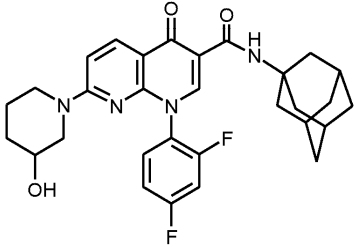
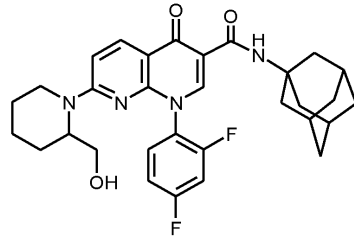
7	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>R</i>)-3-фтор-4,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(10 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.10</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 569.5</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.976 (1.80), 0.992 (1.66), 1.507 (0.39), 1.537 (0.33), 1.671 (8.13), 2.057 (16.00), 2.328 (0.30), 2.366 (0.39), 2.670 (0.34), 2.711 (0.38), 3.026 (0.31), 3.168 (0.84), 3.934 (0.41), 3.964 (0.41), 4.152 (0.42), 4.229 (0.43), 4.264 (0.69), 5.946 (0.85), 5.959 (0.93), 6.045 (1.02), 7.105 (1.27), 7.128 (1.32), 7.317 (0.44), 7.337 (0.85), 7.354 (0.47), 7.559 (0.44), 7.566 (0.48), 7.585 (0.77), 7.608 (0.46), 7.615 (0.43), 7.782 (0.45), 7.799 (0.65), 7.815 (0.42), 8.209 (0.39), 8.247 (1.41), 8.270 (1.34), 8.486 (2.39), 9.915 (2.26).</p>
8	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пиперидин-1-ил)-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(73 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.48</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 519.4</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.001 (14.80), 0.938 (0.69), 0.953 (0.65), 1.427 (2.32), 1.578 (1.22), 1.670 (7.45), 2.054 (16.00), 2.365 (0.41), 2.694 (0.59), 2.709 (0.44), 3.470 (2.58), 7.048 (1.93), 7.071 (1.98), 7.301 (0.42), 7.323 (0.81), 7.343 (0.44), 7.545 (0.51), 7.552 (0.54), 7.574 (0.76), 7.593 (0.52), 7.600 (0.49), 7.760 (0.50), 7.782 (0.99), 7.797 (0.99), 7.819 (0.49), 8.227 (2.51), 8.250 (2.35), 8.466 (5.28), 9.935 (2.69).</p>

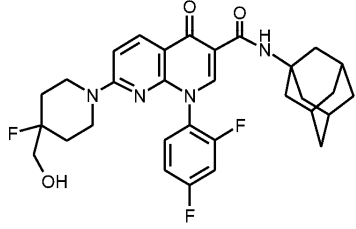


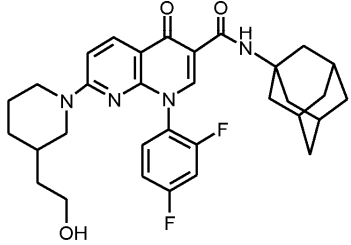
9	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-фторо-3-метилпирролидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(85 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.43</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 537.4 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.31), -0.009 (2.72), 0.007 (2.36), 0.146 (0.29), 1.243 (0.52), 1.258 (0.65), 1.272 (0.33), 1.508 (0.80), 1.671 (7.35), 1.987 (0.32), 2.056 (16.00), 2.212 (0.24), 2.322 (0.25), 2.327 (0.34), 2.365 (1.68), 2.518 (1.52), 2.523 (2.13), 2.557 (0.97), 2.560 (0.88), 2.562 (0.73), 2.564 (0.52), 2.567 (0.41), 2.569 (0.47), 2.577 (0.26), 2.580 (0.27), 2.660 (0.25), 2.665 (0.33), 2.669 (0.45), 2.674 (0.29), 2.694 (0.21), 2.709 (1.76), 3.144 (0.22), 3.161 (0.59), 3.174 (0.64), 3.195 (0.19), 3.217 (0.19), 3.380 (0.28), 3.431 (0.22), 3.448 (0.25), 3.459 (0.24), 3.472 (0.21), 3.507 (0.25), 3.681 (0.22), 6.722 (0.27), 7.301 (0.33), 7.322 (0.64), 7.341 (0.38), 7.550 (0.25), 7.573 (0.46), 7.764 (0.29), 7.786 (0.62), 7.800 (0.60), 7.823 (0.27), 8.283 (0.75), 8.305 (0.75), 8.482 (3.76), 9.934 (2.64).</p>
---	--	--

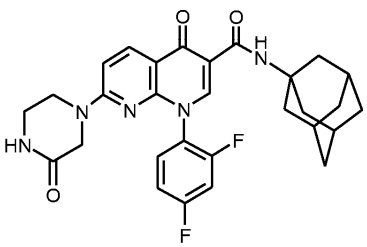
10	<p>7-(3-Суаопиперидин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(87% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.27</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 544.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.936 (1.41), 0.951 (1.34), 1.235 (0.32), 1.475 (0.40), 1.558 (0.43), 1.672 (7.37), 1.862 (0.58), 1.882 (1.03), 1.901 (1.49), 1.920 (1.32), 1.937 (0.61), 2.057 (16.00), 2.155 (1.02), 2.176 (1.43), 2.195 (0.76), 2.327 (0.29), 2.669 (0.31), 2.694 (6.05), 2.961 (0.60), 3.285 (2.06), 3.477 (0.41), 3.561 (0.38), 3.680 (0.35), 3.713 (0.77), 3.743 (0.54), 3.760 (0.53), 7.166 (1.68), 7.189 (1.72), 7.321 (0.53), 7.555 (0.54), 7.575 (0.53), 7.786 (0.49), 7.802 (0.58), 7.822 (0.46), 8.292 (2.36), 8.315 (2.20), 8.514 (3.44), 9.891 (2.51).</p>
11	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-фторо-2-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(70% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.43</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 537.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.18), 0.145 (0.20), 0.840 (0.16), 0.889 (0.59), 0.919 (0.47), 0.934 (2.34), 0.951 (2.23), 1.066 (0.31), 1.146 (0.27), 1.234 (0.18), 1.672 (7.79), 1.901 (0.20), 1.959 (0.24), 2.058 (16.00), 2.218 (0.20), 2.327 (0.34), 2.366 (1.39), 2.408 (0.22), 2.427 (0.23), 2.669 (0.35), 2.694 (0.24), 2.709 (1.39), 2.960 (0.19), 3.584 (0.17), 3.915 (0.17), 5.326 (0.24), 5.457 (0.24), 6.737 (0.27), 7.322 (0.66), 7.344 (0.38), 7.569 (0.46), 7.592 (0.47), 7.767 (0.28), 7.788 (0.62), 7.804 (0.62), 7.825 (0.27), 8.281 (1.86), 8.303 (1.78), 8.498 (1.45), 9.940 (2.44).</p>

12	<p>7-(4-карбамоилпиперазин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(колич. выход)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.10</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 563.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.001 (0.96), 1.669 (1.15), 1.861 (0.09), 1.881 (0.29), 1.901 (0.34), 1.916 (0.24), 1.919 (0.30), 1.937 (0.12), 2.055 (2.40), 2.155 (0.34), 2.175 (0.47), 2.195 (0.24), 2.694 (2.11), 3.284 (0.84), 3.302 (1.37), 3.315 (16.00), 3.453 (0.43), 6.021 (0.47), 7.083 (0.28), 7.106 (0.28), 7.314 (0.07), 7.335 (0.12), 7.356 (0.07), 7.560 (0.08), 7.567 (0.09), 7.586 (0.12), 7.608 (0.08), 7.615 (0.08), 7.770 (0.08), 7.785 (0.10), 7.792 (0.15), 7.807 (0.15), 7.814 (0.08), 7.829 (0.07), 8.280 (0.38), 8.303 (0.35), 8.497 (0.81), 9.907 (0.41).</p>
13	<p>7-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(95 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.46</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 567.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.85), -0.009 (8.08), 0.008 (6.51), 0.146 (0.85), 1.147 (0.31), 1.156 (0.33), 1.174 (0.66), 1.192 (0.37), 1.240 (0.31), 1.258 (0.33), 1.616 (0.81), 1.622 (0.76), 1.636 (0.85), 1.672 (7.46), 1.988 (1.36), 2.056 (16.00), 2.131 (0.39), 2.156 (0.37), 2.177 (0.37), 2.327 (0.66), 2.366 (3.16), 2.608 (0.25), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 2.694 (1.07), 2.709 (3.12), 3.285 (1.30), 3.461 (0.33), 3.505 (0.29), 4.020 (0.31), 4.038 (0.31), 6.742 (0.48), 6.765 (0.50), 7.293 (0.37), 7.307 (0.76), 7.330 (0.43), 7.526 (0.39), 7.533 (0.37), 7.555 (0.68), 7.575 (0.39), 7.760 (0.35), 7.780 (0.72), 7.796 (0.70), 7.816 (0.33), 8.291 (1.90), 8.313 (1.84), 8.488 (4.22), 9.928 (2.71).</p>

14	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 535.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (1.19), 0.007 (1.22), 0.942 (0.31), 1.263 (0.83), 1.391 (0.47), 1.669 (7.58), 1.803 (0.43), 1.881 (0.20), 1.901 (0.21), 1.920 (0.19), 2.054 (16.00), 2.155 (0.20), 2.176 (0.27), 2.195 (0.16), 2.327 (0.18), 2.366 (0.33), 2.669 (0.23), 2.694 (1.18), 2.709 (0.39), 2.949 (0.25), 3.030 (0.21), 3.057 (0.30), 3.090 (0.23), 3.126 (0.30), 3.154 (0.21), 3.285 (0.44), 3.370 (0.20), 3.429 (0.42), 3.670 (0.32), 3.806 (0.27), 3.839 (0.46), 3.869 (0.25), 4.796 (1.50), 4.808 (1.49), 7.027 (1.79), 7.050 (1.83), 7.296 (0.38), 7.300 (0.42), 7.322 (0.82), 7.339 (0.44), 7.343 (0.46), 7.558 (0.45), 7.757 (0.30), 7.779 (0.66), 7.795 (0.66), 7.816 (0.29), 8.222 (1.38), 8.245 (1.32), 8.464 (4.15), 9.934 (2.51).</p>
15	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2<i>S</i>)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(30 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.29</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 549.5</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.21), -0.009 (1.84), 0.007 (1.70), 1.236 (0.37), 1.482 (0.76), 1.535 (0.66), 1.567 (0.70), 1.670 (7.53), 1.764 (0.57), 1.796 (0.50), 2.054 (16.00), 2.072 (5.28), 2.365 (0.29), 2.709 (0.31), 2.797 (0.25), 3.502 (0.84), 4.064 (0.44), 4.098 (0.42), 4.216 (0.54), 4.660 (0.70), 7.023 (1.61), 7.046 (1.69), 7.290 (0.40), 7.312 (0.79), 7.332 (0.44), 7.538 (0.42), 7.564 (0.41), 7.751 (0.44), 7.773 (0.89), 7.788 (0.89), 7.810 (0.43), 8.207 (2.03), 8.230 (1.91), 8.457 (4.04), 9.953 (2.51).</p>

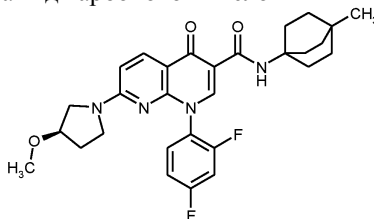
16	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[4-фторо-4-(гидрокси-метил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(85 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.28</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 567.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (500 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.004 (1.82), 1.158 (0.27), 1.172 (0.55), 1.187 (0.28), 1.226 (0.04), 1.493 (0.22), 1.517 (0.43), 1.538 (0.34), 1.588 (0.43), 1.608 (0.33), 1.666 (7.42), 1.921 (0.06), 1.986 (1.03), 2.052 (16.00), 2.180 (0.05), 3.171 (0.46), 3.357 (1.33), 3.369 (1.34), 3.397 (1.31), 3.408 (1.34), 3.968 (0.84), 3.989 (0.79), 4.020 (0.26), 4.034 (0.24), 4.049 (0.08), 4.942 (0.95), 4.954 (2.16), 4.965 (0.91), 7.113 (1.93), 7.131 (1.95), 7.305 (0.40), 7.309 (0.43), 7.322 (0.78), 7.326 (0.80), 7.339 (0.43), 7.343 (0.43), 7.552 (0.50), 7.558 (0.53), 7.573 (0.76), 7.576 (0.77), 7.591 (0.51), 7.596 (0.49), 7.771 (0.48), 7.783 (0.58), 7.788 (0.95), 7.800 (0.94), 7.806 (0.54), 7.818 (0.45), 8.266 (2.80), 8.284 (2.54), 8.492 (5.72), 9.913 (2.79).</p>
----	---	--

17	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды и затем 1 М водн. соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровали. (86 % теор.вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.27</math> мин  МС (ESpos): <math>m/z = 563.3 [M+H]^+</math>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (0.83), 0.007 (0.78), 0.935 (3.19), 0.951 (2.99), 1.145 (0.47), 1.172 (0.53), 1.242 (1.02), 1.258 (1.12), 1.447 (0.35), 1.583 (0.44), 1.669 (7.61), 1.741 (0.45), 1.881 (0.30), 1.901 (0.37), 1.920 (0.32), 1.937 (0.14), 2.053 (16.00), 2.155 (0.33), 2.176 (0.46), 2.195 (0.25), 2.327 (0.13), 2.366 (0.20), 2.409 (0.36), 2.426 (0.36), 2.669 (0.16), 2.694 (1.84), 2.709 (0.23), 2.944 (0.40), 2.960 (0.40), 3.284 (0.93), 4.019 (0.87), 4.346 (0.46), 4.359 (0.56), 7.043 (1.77), 7.067 (1.81), 7.298 (0.38), 7.320 (0.75), 7.340 (0.41), 7.549 (0.51), 7.568 (0.52), 7.756 (0.47), 7.771 (0.56), 7.778 (0.91), 7.793 (0.91), 7.799 (0.53), 7.814 (0.44), 8.224 (2.04), 8.246 (1.89), 8.463 (3.15), 9.938 (2.76).</p>
----	---	---

18	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(3-оксопиперазин-1-ил)-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.11</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 534.4</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.013 (0.90), 0.003 (0.81), 0.915 (0.58), 0.930 (4.33), 0.946 (4.10), 1.666 (7.41), 1.877 (0.19), 1.897 (0.25), 1.915 (0.21), 2.052 (16.00), 2.151 (0.23), 2.171 (0.30), 2.191 (0.17), 2.322 (0.13), 2.361 (0.17), 2.386 (0.18), 2.404 (0.48), 2.421 (0.47), 2.439 (0.17), 2.664 (0.14), 2.689 (1.26), 2.705 (0.18), 2.939 (0.26), 2.955 (0.35), 2.972 (0.26), 3.219 (1.44), 3.280 (0.50), 3.631 (1.43), 3.896 (2.24), 7.041 (1.72), 7.064 (1.76), 7.315 (0.41), 7.337 (0.79), 7.358 (0.44), 7.562 (0.50), 7.569 (0.52), 7.591 (0.74), 7.610 (0.52), 7.617 (0.50), 7.773 (0.50), 7.788 (0.58), 7.794 (0.96), 7.809 (0.96), 7.816 (0.54), 7.831 (0.47), 8.138 (1.26), 8.309 (2.58), 8.332 (2.40), 8.503 (4.84), 9.886 (2.76).</p>
----	---	--

## Пример 19.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3*R*)-3-метоксипирролидин-1-ил]-*N*-(4-метилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



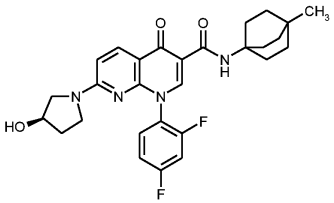
Смесь из 100 мг (0.18 ммоль) соединения из Примера 70А, 50 мг (0.23 ммоль) (3*R*)-3-метоксипирролидинтрифторацетата и 114 мг (0.89 ммоль) DIPEA в 3.6 мл NMP перемешивали в течение 24 ч при 23°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Получили 61 мг (66% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.38$  мин;  $m/z = 523.3$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.80), -0.009 (7.08), 0.007 (6.82), 0.146 (0.80), 0.786 (16.00), 0.824 (0.73), 0.947 (0.63), 0.965 (0.63), 1.147 (0.53), 1.156 (0.75), 1.174 (1.49), 1.192 (0.80), 1.235 (0.53), 1.447 (4.65), 1.467 (6.04), 1.487 (5.65), 1.893 (5.84), 1.906 (5.88), 1.914 (6.31), 1.933 (5.14), 1.987 (2.90), 2.327 (1.20), 2.366 (2.84), 2.520 (3.49), 2.523 (3.78), 2.525 (3.98), 2.559 (1.63), 2.562 (1.22), 2.569 (0.71), 2.573 (0.55), 2.664 (0.98), 2.669 (1.27), 2.673 (0.90), 2.709 (2.86), 3.203 (3.51), 3.369 (0.53), 3.510 (0.75), 4.020 (0.69), 4.038 (0.75), 4.056 (0.53), 6.713 (4.24), 6.735 (4.29), 7.290 (0.65), 7.309 (1.27), 7.335 (0.75), 7.559 (0.86), 7.747 (0.67), 7.769 (1.33), 7.784 (1.31), 7.805 (0.55), 8.246 (3.49), 8.268 (3.25), 8.465 (8.24), 9.893 (4.82).

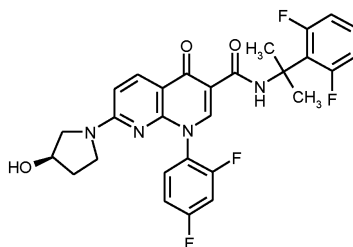
По аналогии с Примером 19 получили указанные в табл. 2 примеры соединений, в которых соединение из Примера 70А преобразовали с (*R*)-(-)-3-гидрокси-пирролидин гидрохлоридом.

Таблица 2

При мер		Аналитические данные
20	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-N-(4-метилбicyclo[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(69 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 509.3 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.42), 0.146 (0.38), 0.786 (12.69), 1.156 (4.38), 1.174 (8.48), 1.192 (4.27), 1.448 (4.66), 1.467 (6.21), 1.487 (5.27), 1.782 (0.40), 1.893 (6.18), 1.914 (6.62), 1.933 (4.80), 1.987 (16.00), 2.327 (0.72), 2.366 (0.96), 2.669 (0.74), 2.710 (1.01), 3.054 (0.40), 3.149 (0.75), 3.498 (0.91), 4.002 (1.32), 4.020 (3.89), 4.038 (3.86), 4.056 (1.25), 4.248 (0.53), 4.370 (0.46), 4.894 (0.37), 4.954 (0.34), 5.007 (0.35), 6.707 (1.01), 7.288 (0.71), 7.309 (1.31), 7.328 (0.77), 7.538 (0.71), 7.560 (1.28), 7.579 (0.66), 7.745 (0.53), 7.765 (1.05), 7.780 (1.03), 7.802 (0.51), 8.237 (1.63), 8.259 (1.67), 8.458 (5.07), 9.902 (4.00).</p>

Пример 21.

1-(2,4-Дифторфенил)-N'-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-7-[(311)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Смесь из 400 мг (0.61 ммоль) соединения из Примера 71А, 151 мг (1.2 ммоль) (R)-(-)-3-гидроксипирролидин гидрохлорида и 396 мг (3.0 ммоль) DIPEA в 12.5 мл NMP перемешивали в течение 24 ч при 23°C. В заключение смесь сгустили в вакууме и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Получили 201 мг (59% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

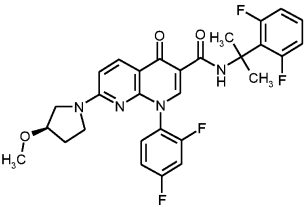
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.10$  мин;  $m/z = 541.3 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (2.16), -0.007 (1.87), 0.007 (2.12), 1.156 (3.27), 1.174 (6.61), 1.192 (3.31), 1.824 (16.00), 1.899 (0.99), 1.987 (12.10), 2.327 (0.40), 2.366 (0.62), 2.520 (1.01), 2.523 (1.08), 2.525 (1.05), 2.558 (0.48), 2.560 (0.39), 2.563 (0.35), 2.665 (0.32), 2.669 (0.41), 2.673 (0.33), 2.709 (0.62), 3.047 (0.34), 3.154 (0.68), 3.507 (0.82), 4.002 (0.92), 4.020 (2.74), 4.038 (2.73), 4.055 (0.88), 4.252 (0.52), 4.379 (0.44), 4.892 (0.29), 4.953 (0.32), 5.007 (0.29), 6.733 (0.92), 6.756 (0.59), 6.923 (0.37), 6.935 (2.26), 6.957 (3.14), 6.982 (2.65), 6.995 (0.39), 7.226 (0.48), 7.241 (1.09), 7.247 (1.04), 7.262 (2.30), 7.277 (2.05), 7.283 (2.06), 7.298 (1.07), 7.510 (0.64), 7.515 (0.68), 7.537 (1.19), 7.557 (0.67), 7.563 (0.64), 7.730 (0.45), 7.751 (0.96), 7.767 (0.93), 7.788 (0.41), 8.148 (0.29), 8.274 (1.68), 8.297 (1.63), 8.398 (6.56), 10.700 (4.58).

По аналогии с Примером 21 получили указанные в табл. 3 примеры соединений, в которых соединение из Примера 71А преобразовывали с (3R)-3-метоксипирролидин трифторацетатом.

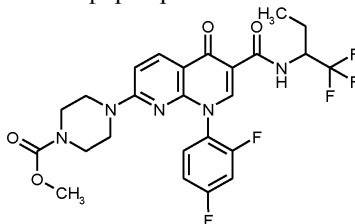


Таблица 3

При мер		Аналитические данные
22	<p>1-(2,4-дифторфенил)-N-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-7-[(3R)-3-метоксипириролин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин  МС (ESpos): <math>m/z = 541.3 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]:  -0.009 (1.27), 0.007 (1.11), 1.156 (4.13),  1.174 (8.37), 1.192 (4.22), 1.824 (11.59),  1.907 (1.33), 1.936 (1.03), 1.987 (16.00),  3.205 (2.05), 3.444 (0.43), 3.526 (0.53),  3.573 (0.41), 4.002 (1.30), 4.020 (3.76),  4.038 (3.78), 4.055 (1.40), 6.739 (2.53),  6.761 (2.58), 6.935 (1.64), 6.957 (2.30),  6.982 (1.93), 7.242 (0.81), 7.248 (0.82),  7.262 (1.61), 7.278 (1.49), 7.283 (1.44),  7.299 (0.73), 7.515 (0.40), 7.538 (0.66),  7.555 (0.46), 7.733 (0.43), 7.755 (0.85),  7.770 (0.86), 8.284 (2.18), 8.306 (2.06),  8.379 (0.40), 8.406 (5.65), 8.426 (0.41),  10.691 (3.02).</p>

Пример 23.

рац-4-{8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[(1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил} пиперазин-1-метилловый эфир карбоновой кислоты



Смесь из 100 мг (0.2 ммоль) соединения из Примера 66А, 65 мг (0.45 ммоль) пиперазин-1-метилового эфира карбоновой кислоты и 116 мг (0.9 ммоль) DIPEA в 4.6 мл NMP перемешивали 24 ч при 23°C. Исходную смесь затем разбавили водой, 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 7 и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровали. Полученное твердое вещество промыли водой и петролейным эфиром. Получили 98 мг (76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.11$  мин;  $m/z = 554.2 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (2.77), 0.007 (2.54), 0.946 (2.28), 0.964 (5.05), 0.983 (2.47), 1.156 (1.15), 1.174 (2.29), 1.192 (1.16), 1.615 (0.44), 1.632 (0.54), 1.641 (0.48), 1.650 (0.45), 1.658 (0.53), 1.859 (0.47), 1.868 (0.46), 1.878 (0.54), 1.884 (0.47), 1.894 (0.42), 1.987 (4.10), 2.523 (0.64), 3.381 (3.36), 3.394 (2.76), 3.508 (2.37), 3.519 (3.03), 3.594 (1.16), 3.604 (16.00), 4.020 (0.95), 4.038 (0.96), 4.734 (0.46), 4.754 (0.43), 7.108 (2.25), 7.131 (2.32), 7.312 (0.43), 7.329 (0.82), 7.334 (0.85), 7.350 (0.46), 7.355 (0.46), 7.560 (0.51), 7.567 (0.54), 7.586 (0.80), 7.589 (0.80), 7.609 (0.54), 7.616 (0.52), 7.801 (0.54), 7.811 (0.55), 7.825 (0.53), 8.321 (3.02), 8.344 (2.79), 8.641 (1.92), 8.647 (1.77), 10.431 (1.61), 10.455 (1.56).

660 мг указанного в заголовке рацемического соединения разделили посредством хиральной ВЭЖХ на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 85% CO<sub>2</sub>/15% изопропанол; Поток 70 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 252 мг энантиомера А  $R_t=2.24$  мин и 230 мг энантиомера В  $R_t=2.51$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка SFC Daicel® Chiralpak AD-3, 3 мл/мин; элюент А: CO<sub>2</sub>, элюент В: изопропанол градиент 5% В → 50% В].

Пример 24.

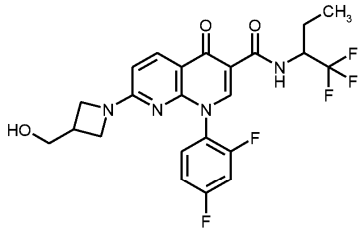
энда-4-{8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[(1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил} пиперазин-1-метилловый эфир карбоновой кислоты (энантиомер А).

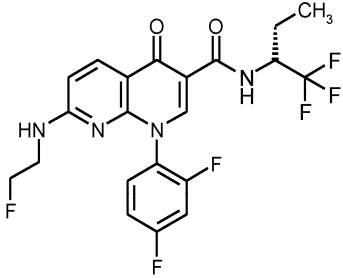
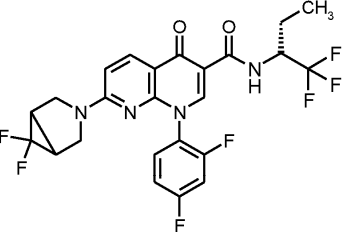
Пример 25.

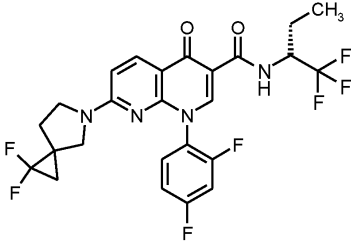
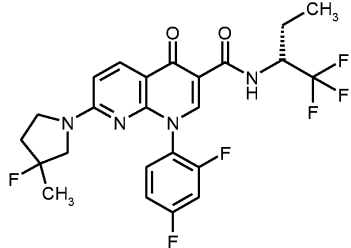
энда-4-{8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[(1,1,1-трифторбутан-2-ил)карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил} пиперазин-1-метилловый эфир карбоновой кислоты (энантиомер В).

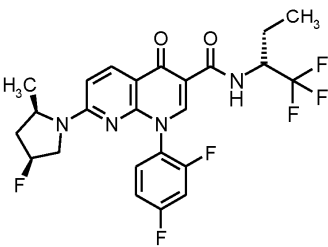
По аналогии с Примером 23 получили указанные в табл. 4 примеры соединений, в которых соединение из Примера 66А соответственно 67А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

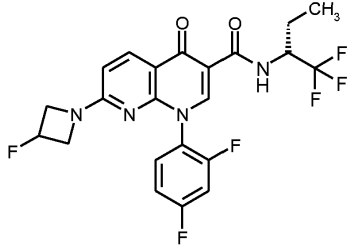
Таблица 4

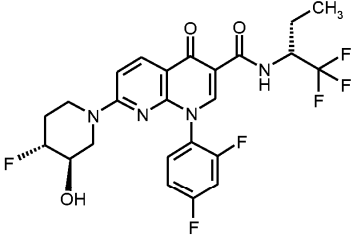
При мер		Аналитические данные
26	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.98</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 497.2 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (2.48), 0.007 (2.54), 0.943 (7.17), 0.961 (16.00), 0.979 (7.83), 1.156 (2.16), 1.174 (4.31), 1.192 (2.20), 1.592 (1.08), 1.610 (1.44), 1.617 (1.31), 1.627 (1.76), 1.635 (1.60), 1.645 (1.56), 1.652 (1.71), 1.671 (1.29), 1.845 (1.29), 1.855 (1.50), 1.864 (1.51), 1.873 (1.71), 1.880 (1.53), 1.890 (1.34), 1.899 (1.16), 1.908 (1.03), 1.987 (7.76), 2.709 (0.66), 2.722 (0.66), 2.736 (1.22), 2.742 (1.47), 2.756 (2.11), 2.770 (1.55), 2.776 (1.32), 2.791 (0.75), 3.499 (5.39), 3.513 (9.07), 3.527 (5.29), 3.777 (0.78), 4.002 (1.02), 4.020 (2.25), 4.037 (2.22), 4.055 (0.99), 4.703 (0.79), 4.718 (1.35), 4.726 (1.43), 4.747 (1.44), 4.764 (3.32), 4.777 (5.94), 4.790 (2.69), 6.559 (9.51), 6.581 (9.58), 7.280 (1.33), 7.284 (1.45), 7.287 (1.39), 7.301 (2.68), 7.306 (2.81), 7.322 (1.50), 7.327 (1.54), 7.329 (1.42), 7.524 (1.63), 7.530 (1.72), 7.549 (2.56), 7.553 (2.59), 7.572 (1.72), 7.579 (1.66), 7.761 (0.88), 7.782 (1.90), 7.798 (1.86), 7.818 (0.79), 8.254 (9.96), 8.276 (9.63), 8.593 (10.07), 10.486 (5.14), 10.510 (4.93).</p>

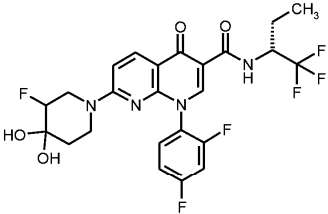
27	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 2-фторэтиламин гидрохлорид (28 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.08</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 473.3</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.010 (1.41), 0.943 (7.22), 0.961 (16.00), 0.980 (7.84), 1.594 (1.08), 1.612 (1.45), 1.619 (1.30), 1.628 (1.78), 1.637 (1.59), 1.647 (1.52), 1.654 (1.72), 1.672 (1.30), 1.846 (1.27), 1.856 (1.47), 1.864 (1.51), 1.875 (1.70), 1.881 (1.52), 1.891 (1.34), 1.900 (1.15), 1.908 (1.18), 3.161 (5.33), 3.174 (5.48), 3.241 (1.95), 4.075 (1.84), 4.088 (1.80), 4.248 (2.71), 4.366 (2.71), 4.727 (1.47), 4.743 (1.38), 6.728 (4.34), 6.750 (4.47), 7.298 (1.44), 7.319 (2.88), 7.336 (1.53), 7.340 (1.58), 7.539 (1.60), 7.546 (1.68), 7.565 (2.66), 7.568 (2.69), 7.587 (1.71), 7.594 (1.66), 7.805 (1.94), 7.813 (1.70), 7.827 (1.93), 8.199 (5.46), 8.221 (5.11), 8.602 (5.92), 10.503 (4.35), 10.527 (4.24).</p>
28	<p>7-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан гидрохлорид (81 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.14</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 529.2</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (5.85), 0.007 (5.33), 0.946 (5.73), 0.965 (12.67), 0.983 (6.30), 1.156 (4.25), 1.174 (8.61), 1.192 (4.36), 1.615 (1.09), 1.623 (0.95), 1.632 (1.35), 1.641 (1.24), 1.650 (1.18), 1.658 (1.35), 1.676 (0.99), 1.849 (1.00), 1.858 (1.19), 1.867 (1.21), 1.877 (1.36), 1.884 (1.23), 1.894 (1.09), 1.987 (16.00), 2.365 (1.97), 2.519 (3.11), 2.522 (3.24), 2.561 (1.42), 2.563 (1.28), 2.623 (1.10), 2.669 (1.19), 2.709 (2.96), 2.730 (1.03), 3.438 (1.56), 3.818 (2.15), 4.002 (1.31), 4.020 (3.85), 4.038 (3.83), 4.055 (1.28), 4.733 (1.15), 4.747 (1.10), 6.772 (5.99), 6.794 (6.14), 7.309 (1.00), 7.329 (1.92), 7.346 (1.08), 7.581 (1.05), 7.815 (1.42), 7.831 (1.36), 8.318 (6.82), 8.340 (6.51), 8.638 (6.35), 10.443 (3.83), 10.467 (3.73).</p>

<p><b>29</b></p>	<p>7-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан гидрохлорид (74 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.23</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 543.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (2.00), 0.007 (16.00), 0.146 (1.96), 0.948 (5.32), 0.967 (10.79), 0.986 (5.25), 1.156 (3.44), 1.174 (6.39), 1.192 (3.21), 1.237 (0.78), 1.618 (3.03), 1.634 (2.73), 1.860 (1.18), 1.870 (1.26), 1.879 (1.29), 1.896 (1.18), 1.987 (12.34), 2.127 (0.96), 2.327 (1.74), 2.366 (6.87), 2.671 (1.81), 2.710 (6.54), 3.599 (0.92), 4.002 (1.18), 4.020 (2.85), 4.038 (2.85), 4.055 (0.92), 4.735 (1.22), 6.783 (1.18), 7.297 (1.22), 7.316 (2.11), 7.333 (1.18), 7.539 (1.07), 7.558 (1.81), 7.580 (0.96), 7.805 (1.55), 7.819 (1.59), 8.315 (3.92), 8.338 (3.77), 8.629 (5.54), 10.468 (3.21), 10.492 (3.07).</p>
<p><b>30</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 3-фтор-3-метилпирролидин соль <i>para</i>-толуолсульфоновой кислоты (85 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.26</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 513.3 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.002 (16.00), 0.948 (5.01), 0.967 (11.10), 0.985 (5.46), 1.156 (1.21), 1.173 (2.44), 1.191 (1.23), 1.459 (1.19), 1.511 (2.33), 1.565 (1.27), 1.599 (0.91), 1.617 (1.07), 1.624 (0.94), 1.633 (1.24), 1.642 (1.13), 1.652 (1.06), 1.659 (1.21), 1.677 (0.91), 1.695 (0.26), 1.850 (0.89), 1.860 (1.04), 1.868 (1.07), 1.878 (1.19), 1.885 (1.05), 1.895 (0.94), 1.903 (0.82), 1.913 (0.70), 1.987 (4.81), 2.137 (0.61), 2.366 (0.59), 2.709 (0.59), 3.166 (7.39), 3.532 (0.58), 3.699 (0.58), 4.001 (0.41), 4.019 (1.16), 4.037 (1.20), 4.055 (0.66), 4.077 (1.28), 4.089 (1.19), 4.733 (1.03), 4.752 (0.97), 6.755 (0.65), 6.797 (0.60), 7.305 (0.82), 7.325 (1.62), 7.343 (0.96), 7.575 (1.25), 7.595 (0.87), 7.810 (1.27), 7.826 (1.24), 8.309 (1.63), 8.330 (1.59), 8.625 (5.70), 10.476 (3.51), 10.500 (3.39).</p>

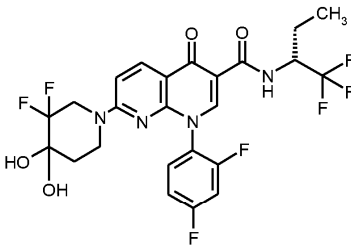
31	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-фтор-2-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-фтор-2-метилпирролидин соль <i>para</i>-толуолсульфоновой кислоты (70 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.27</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 513.3</math> <math>[M+H]^+</math> <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.90), -0.009 (8.02), 0.007 (7.82), 0.145 (0.90), 0.891 (0.90), 0.949 (7.45), 0.968 (16.00), 0.986 (8.02), 1.047 (1.02), 1.133 (0.70), 1.146 (0.90), 1.156 (0.94), 1.174 (1.51), 1.192 (0.98), 1.235 (0.57), 1.600 (1.06), 1.618 (1.43), 1.625 (1.35), 1.635 (1.68), 1.643 (1.60), 1.653 (1.47), 1.660 (1.72), 1.679 (1.35), 1.698 (0.37), 1.851 (1.35), 1.861 (1.51), 1.870 (1.64), 1.880 (1.88), 1.886 (1.72), 1.896 (1.64), 1.904 (1.51), 1.914 (1.43), 1.987 (2.58), 2.226 (0.53), 2.251 (0.53), 2.322 (1.15), 2.327 (1.47), 2.331 (1.19), 2.347 (0.57), 2.365 (6.55), 2.454 (0.45), 2.518 (6.51), 2.564 (2.25), 2.567 (2.13), 2.575 (1.15), 2.585 (0.65), 2.589 (0.49), 2.594 (0.49), 2.596 (0.49), 2.611 (0.41), 2.665 (0.90), 2.669 (1.19), 2.674 (0.86), 2.709 (6.38), 3.161 (2.46), 3.174 (2.70), 3.443 (0.37), 3.456 (0.49), 3.820 (0.53), 3.916 (0.53), 4.002 (0.41), 4.020 (0.57), 4.038 (0.61), 4.061 (0.37), 4.074 (0.70), 4.087 (0.70), 4.712 (0.82), 4.735 (1.39), 4.754 (1.35), 5.331 (0.70), 5.462 (0.70), 6.759 (0.82), 7.307 (1.27), 7.328 (2.58), 7.348 (1.43), 7.574 (1.47), 7.591 (1.64), 7.792 (1.15), 7.813 (2.33), 7.829 (2.25), 7.850 (1.06), 8.306 (7.53), 8.328 (7.12), 8.644 (9.49), 10.479 (5.07), 10.503 (4.87).</p>
----	--	--

32	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(3-фторазетидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 3-фторазетидин гидрохлорид (37 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 485.3</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.013 (4.92), 0.003 (4.10), 0.851 (3.11), 0.869 (6.83), 0.887 (3.72), 0.940 (7.25), 0.959 (16.00), 0.977 (7.76), 1.083 (1.53), 1.103 (2.06), 1.123 (1.81), 1.276 (1.29), 1.295 (2.23), 1.313 (2.25), 1.573 (1.82), 1.592 (2.84), 1.611 (2.42), 1.628 (1.99), 1.636 (1.74), 1.646 (1.61), 1.653 (1.84), 1.671 (1.50), 1.844 (1.34), 1.854 (1.55), 1.863 (1.53), 1.872 (1.73), 1.879 (1.53), 1.889 (1.38), 1.983 (1.34), 4.016 (1.51), 4.033 (1.42), 4.260 (1.47), 4.728 (1.44), 4.748 (1.39), 5.365 (1.42), 5.372 (1.67), 5.379 (1.36), 5.508 (1.35), 5.515 (1.72), 5.522 (1.36), 6.654 (9.23), 6.676 (9.40), 7.289 (1.50), 7.306 (2.80), 7.311 (2.88), 7.328 (1.57), 7.332 (1.64), 7.527 (1.81), 7.534 (1.84), 7.553 (2.73), 7.556 (2.77), 7.576 (1.81), 7.582 (1.71), 7.792 (2.02), 7.808 (1.97), 8.320 (9.70), 8.342 (9.33), 8.629 (10.09), 10.427 (4.92), 10.450 (4.79).</p>
----	---	--

33	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и (4<i>R</i>)-фтор-(3<i>R</i>)-пиперидинол (HCl-соль) (75 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.07</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 529.3</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.005 (6.51), 0.949 (7.71), 0.964 (16.00), 0.978 (7.85), 1.483 (1.21), 1.605 (1.14), 1.611 (0.61), 1.620 (1.52), 1.626 (1.37), 1.633 (1.76), 1.640 (1.60), 1.648 (1.52), 1.654 (1.65), 1.668 (1.22), 1.840 (0.49), 1.855 (1.29), 1.862 (1.50), 1.869 (1.53), 1.877 (1.72), 1.882 (1.56), 1.890 (1.39), 1.897 (1.19), 1.905 (1.04), 1.977 (1.18), 1.986 (1.37), 3.044 (0.64), 3.172 (1.08), 3.180 (1.05), 3.207 (0.72), 3.216 (0.73), 3.242 (1.01), 3.262 (0.72), 3.458 (1.12), 3.800 (0.90), 3.879 (0.84), 3.910 (1.36), 3.940 (0.77), 4.427 (0.95), 4.525 (0.97), 4.733 (1.48), 4.745 (1.40), 4.761 (0.80), 5.444 (1.68), 5.454 (2.00), 5.463 (2.46), 5.473 (2.06), 7.144 (6.66), 7.162 (6.72), 7.314 (1.45), 7.331 (2.76), 7.345 (1.54), 7.539 (0.72), 7.561 (1.54), 7.582 (1.53), 7.602 (0.74), 7.811 (1.41), 7.822 (1.95), 7.834 (1.51), 8.289 (3.51), 8.293 (3.42), 8.307 (3.42), 8.311 (3.20), 8.636 (6.64), 10.447 (4.07), 10.466 (3.95).</p>
----	--	--

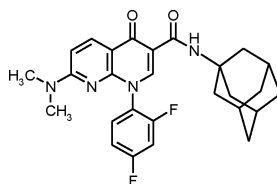
34	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-фтор-4,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и гас. 3-фторпиперидин-4-она гидрохлорид. Очистка посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). (10 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.95</math> мин  МС (ESpos): <math>m/z = 545.4 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.60), -0.009 (15.46), 0.007 (13.56), 0.146 (1.68), 0.824 (0.88), 0.841 (2.18), 0.857 (3.04), 0.875 (1.57), 0.946 (7.18), 0.964 (16.00), 0.982 (8.24), 1.052 (0.41), 1.073 (0.52), 1.146 (0.93), 1.235 (1.42), 1.291 (1.44), 1.551 (1.16), 1.597 (1.83), 1.614 (2.50), 1.631 (3.47), 1.641 (3.64), 1.649 (3.77), 1.658 (3.02), 1.675 (1.98), 1.849 (1.38), 1.858 (1.98), 1.867 (2.13), 1.876 (2.22), 1.884 (2.29), 1.893 (1.94), 1.911 (1.25), 1.919 (0.95), 2.327 (2.16), 2.366 (3.80), 2.406 (1.08), 2.669 (2.24), 2.709 (3.13), 2.992 (0.58), 3.173 (8.88), 3.935 (0.80), 4.055 (0.71), 4.087 (0.73), 4.151 (0.60), 4.277 (1.90), 4.387 (0.67), 4.466 (0.56), 4.563 (0.97), 4.745 (1.94), 4.930 (0.37), 5.041 (0.39), 5.960 (1.49), 5.974 (1.79), 6.061 (1.51), 6.271 (1.01), 6.322 (1.08), 7.144 (2.37), 7.155 (2.05), 7.167 (2.67), 7.179 (2.05), 7.320 (1.81), 7.341 (3.47), 7.355 (3.82), 7.378 (2.54), 7.394 (1.83), 7.468 (0.37), 7.565 (1.55), 7.590 (3.13), 7.613 (2.18), 7.817 (2.11), 7.830 (2.35), 7.853 (1.90), 8.271 (2.74), 8.281 (2.72), 8.294 (2.85), 8.303 (2.46), 8.406 (5.13), 8.428 (4.72), 8.630 (5.80), 8.708 (2.98), 8.715 (3.39), 10.386 (2.67), 10.409 (2.46), 10.443 (2.44), 10.451 (2.31), 10.468 (2.50).</p>
----	---	---



35	<p>7-(3,3-дифтор-4,4-дигидроксипиперидин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и 3,3-дифторпиперидин-4-она гидрохлорид очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). (62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.97</math> мин  МС (ESpos): <math>m/z = 563.4</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (3.57), 0.007 (3.08), 0.878 (1.06), 0.897 (2.32), 0.915 (1.20), 0.946 (7.02), 0.964 (15.55), 0.983 (7.62), 1.156 (3.54), 1.174 (7.22), 1.191 (3.64), 1.599 (1.09), 1.617 (1.49), 1.624 (1.38), 1.634 (1.87), 1.643 (1.90), 1.652 (2.23), 1.660 (3.02), 1.677 (3.45), 1.719 (1.10), 1.725 (1.09), 1.735 (1.10), 1.743 (1.04), 1.753 (0.94), 1.851 (1.22), 1.860 (1.42), 1.869 (1.41), 1.879 (1.61), 1.885 (1.45), 1.896 (1.25), 1.904 (1.15), 1.914 (0.91), 1.987 (13.10), 2.523 (1.19), 3.243 (14.94), 3.563 (2.61), 3.842 (1.83), 4.001 (1.06), 4.019 (3.06), 4.037 (3.03), 4.055 (1.02), 4.736 (1.36), 4.751 (1.28), 5.752 (2.70), 6.432 (16.00), 6.787 (5.50), 7.238 (2.48), 7.253 (2.10), 7.261 (2.70), 7.275 (1.77), 7.329 (1.38), 7.350 (2.70), 7.366 (1.42), 7.371 (1.44), 7.574 (1.36), 7.580 (1.33), 7.599 (2.36), 7.622 (1.39), 7.628 (1.22), 7.818 (1.57), 7.830 (1.84), 7.842 (1.61), 8.320 (5.05), 8.330 (3.54), 8.343 (4.70), 8.353 (3.13), 8.658 (4.55), 8.661 (4.61), 8.665 (4.83), 10.399 (2.31), 10.408 (3.19), 10.424 (2.26), 10.432 (2.93).</p>
----	---	---

Пример 36.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



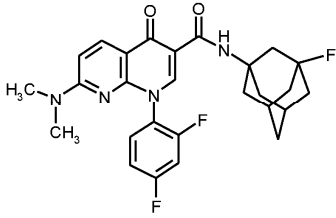
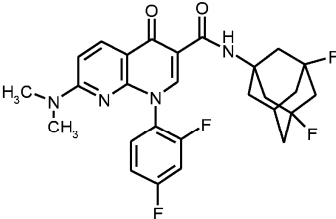
Взяли 80 мг (0.23 ммоль) соединения из Примера 36А в 2.3 мл ДМФ, добавили 106 мг (0.28 ммоль) НАТУ, а также 99 мг (0.77 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем 49 мг (0.32 ммоль) 1-адамантанамина добавили и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 63 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

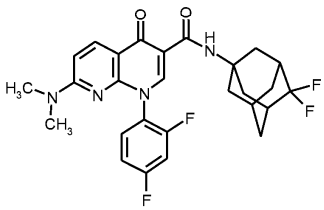
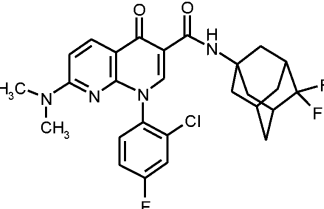
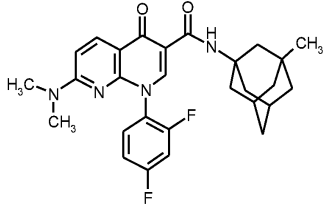
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.34$  мин;  $m/z = 479$   $[M+H]^+$ .

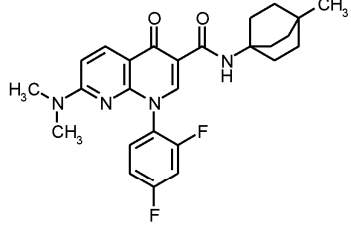
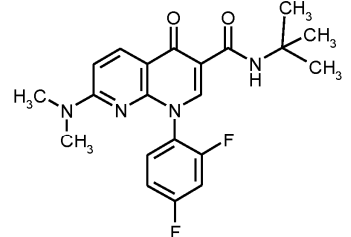
$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.42), 0.009 (2.27), 1.671 (7.70), 2.054 (16.00), 2.076 (1.22), 2.936 (2.35), 6.892 (2.41), 6.915 (2.39), 7.304 (0.41), 7.319 (0.71), 7.327 (0.84), 7.340 (0.41), 7.346 (0.47), 7.350 (0.41), 7.554 (0.53), 7.560 (0.54), 7.575 (0.69), 7.580 (0.79), 7.586 (0.68), 7.602 (0.55), 7.609 (0.52), 7.767 (0.50), 7.781 (0.59), 7.789 (1.00), 7.803 (0.99), 7.810 (0.55), 7.825 (0.46), 8.251 (2.69), 8.275 (2.54), 8.477 (5.26), 9.952 (2.61).

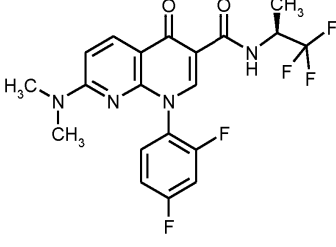
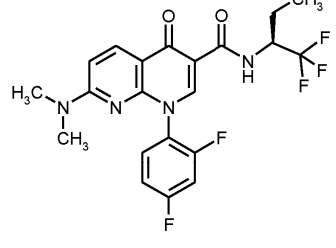
По аналогии с Примером 36 получили указанные в табл. 5 примеры соединений, в которых соединение из Примера 36А соответственно 60А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

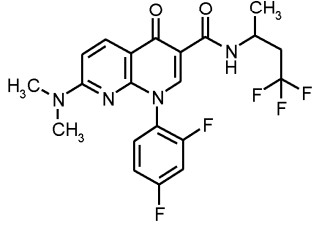
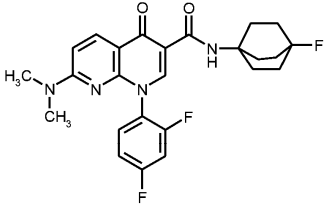
Таблица 5

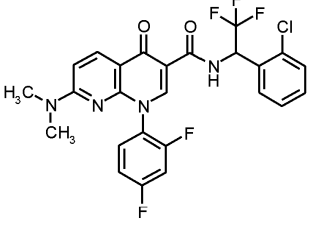
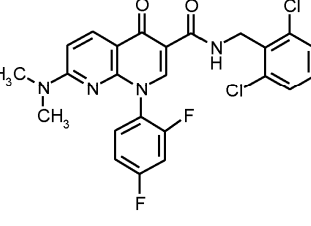
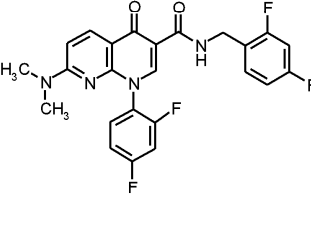
При м.		Аналитические данные
37	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(3-фтортрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(33 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.29</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 497.3 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.009 (6.24), 0.017 (0.22), 0.078 (0.31), 1.576 (16.00), 1.631 (0.21), 1.889 (0.30), 1.944 (0.26), 2.015 (0.21), 2.053 (0.18), 2.083 (0.35), 2.137 (0.30), 2.379 (0.60), 2.450 (0.15), 2.795 (0.16), 2.993 (1.92), 3.500 (0.66), 6.656 (0.74), 6.679 (0.75), 7.007 (0.28), 7.022 (0.32), 7.028 (0.30), 7.041 (0.32), 7.047 (0.28), 7.059 (0.15), 7.351 (0.15), 7.372 (0.19), 7.386 (0.20), 7.394 (0.14), 7.409 (0.12), 7.529 (0.15), 8.407 (0.75), 8.429 (0.73), 8.627 (1.17), 10.134 (0.34).</p>
38	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(3,5-дифлортрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(61 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 515.3 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: - 0.009 (9.96), 0.007 (6.42), 1.803 (11.32), 1.899 (7.42), 2.072 (2.34), 2.138 (3.86), 2.317 (4.06), 2.939 (8.32), 3.161 (10.82), 3.174 (10.98), 4.062 (1.20), 4.075 (3.14), 4.088 (3.06), 6.902 (7.86), 6.925 (7.90), 7.303 (1.50), 7.325 (2.64), 7.341 (1.46), 7.554 (1.88), 7.576 (2.60), 7.595 (1.78), 7.766 (1.76), 7.788 (3.30), 7.803 (3.20), 7.825 (1.56), 8.256 (8.82), 8.279 (8.28), 8.512 (16.00), 10.263 (7.66).</p>

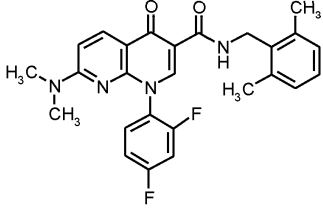
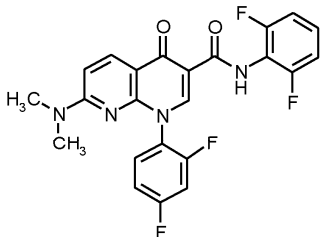
39	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(4,4-дифтор-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(28 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.26</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 515.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          1.785 (9.36), 2.065 (16.00), 2.277 (8.35),          2.362 (2.47), 2.932 (8.32), 6.892 (5.42),          6.914 (5.67), 7.318 (2.44), 7.571 (2.32),          7.778 (2.38), 8.246 (5.88), 8.269 (5.64),          8.483 (10.54), 10.042 (6.95).</p>
40	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-<i>N</i>-(4,4-дифтортрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 60А          (45 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.30</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 531.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          1.790 (8.79), 2.068 (16.00), 2.280 (7.81),          2.366 (2.24), 2.709 (2.36), 2.906 (6.43),          6.882 (6.22), 6.905 (6.28), 7.473 (2.99),          7.494 (1.91), 7.773 (4.13), 7.787 (4.64),          7.809 (2.78), 8.250 (6.52), 8.272 (6.22),          8.410 (12.62), 10.064 (7.15).</p>
41	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(3-метилтрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(67 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.41</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 493.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          0.836 (16.00), 1.415 (9.74), 1.516 (1.11),          1.546 (1.92), 1.599 (1.99), 1.630 (1.04),          1.761 (7.37), 1.912 (2.13), 1.940 (3.65),          1.999 (3.82), 2.027 (2.14), 2.092 (4.16),          2.366 (0.43), 2.936 (6.28), 6.890 (3.74),          6.912 (3.75), 7.302 (0.93), 7.318 (1.65),          7.339 (0.89), 7.553 (0.98), 7.572 (1.58),          7.595 (0.96), 7.758 (0.93), 7.779 (1.71),          7.794 (1.68), 7.816 (0.79), 8.247 (3.92),          8.269 (3.64), 8.467 (6.71), 9.958 (4.38).</p>

42	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(4-метилбицикло-[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.38</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 467.3 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.014 (1.72), 0.003 (1.72), 0.781 (16.00),          1.442 (4.66), 1.461 (6.05), 1.481 (5.60),          1.888 (5.60), 1.900 (5.04), 1.909 (5.99),          1.928 (4.77), 2.726 (8.77), 2.885 (12.33),          2.928 (4.93), 6.879 (4.49), 6.902 (4.55),          7.285 (0.67), 7.289 (0.74), 7.292 (0.70),          7.306 (1.37), 7.311 (1.42), 7.328 (0.78),          7.332 (0.80), 7.335 (0.72), 7.534 (0.90),          7.541 (0.95), 7.560 (1.32), 7.563 (1.35),          7.582 (0.94), 7.589 (0.92), 7.748 (0.89),          7.763 (1.05), 7.769 (1.78), 7.784 (1.76),          7.791 (1.00), 7.806 (0.87), 7.947 (1.22),          8.238 (4.90), 8.260 (4.64), 8.462 (8.75),          9.879 (4.75).</p>
43	<p><i>N</i>-трет-бутил-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 401.1 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.009 (0.52), 0.007 (0.34), 1.388 (16.00),          2.523 (0.72), 2.890 (0.41), 2.938 (1.24),          6.894 (1.26), 6.916 (1.25), 7.317 (0.34),          7.321 (0.34), 7.552 (0.25), 7.568 (0.32),          7.571 (0.33), 7.574 (0.33), 7.578 (0.29),          7.759 (0.24), 7.774 (0.29), 7.780 (0.46),          7.795 (0.46), 7.802 (0.26), 8.253 (1.33),          8.276 (1.27), 8.501 (2.21), 10.014 (1.06).</p>

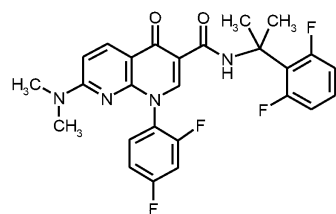
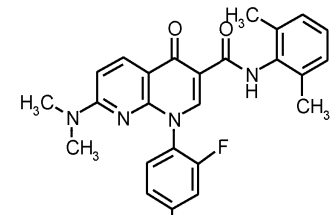
44	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(35 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.13</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 441.1</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.150 (1.10), -0.008 (11.13), 0.007 (9.84),          0.146 (1.10), 1.360 (15.85), 1.377 (16.00),          2.365 (0.82), 2.709 (0.88), 2.945 (6.97),          4.860 (1.15), 4.880 (1.78), 4.901 (1.81),          4.919 (1.13), 6.927 (7.86), 6.949 (8.04),          7.306 (1.38), 7.326 (2.83), 7.348 (1.53),          7.558 (1.54), 7.580 (2.58), 7.599 (1.57),          7.808 (1.47), 8.267 (8.65), 8.290 (8.27),          8.607 (6.53), 10.543 (3.31), 10.566 (3.23).</p>
45	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(74 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 455.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.009 (4.23), 0.007 (4.21), 0.946 (7.18),          0.965 (16.00), 0.983 (7.72), 1.613 (1.53),          1.630 (1.75), 1.639 (1.51), 1.648 (1.41),          1.655 (1.78), 1.858 (1.43), 1.867 (1.52),          1.876 (1.65), 1.883 (1.44), 2.669 (1.34),          2.947 (6.45), 4.732 (1.34), 4.747 (1.36),          6.929 (9.58), 6.952 (9.93), 7.304 (1.41),          7.327 (2.80), 7.343 (1.55), 7.551 (1.78),          7.558 (1.87), 7.576 (2.74), 7.599 (1.90),          7.606 (1.86), 7.805 (1.90), 7.827 (1.83),          8.275 (11.06), 8.298 (10.59), 8.614 (7.21),          10.490 (4.78), 10.514 (4.65).</p>

46	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[4,4,4-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.10</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 455.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          1.272 (15.86), 1.289 (15.96), 2.522 (1.97),          2.560 (2.34), 2.573 (1.89), 2.589 (1.88),          2.602 (1.76), 2.653 (1.74), 2.672 (1.77),          2.939 (10.25), 4.357 (1.92), 4.373 (2.32),          4.388 (1.85), 6.900 (7.38), 6.923 (7.55),          7.317 (2.97), 7.322 (3.10), 7.343 (1.66),          7.546 (1.71), 7.553 (1.80), 7.572 (2.88),          7.594 (1.79), 7.601 (1.69), 7.791 (2.15),          8.252 (8.40), 8.275 (8.03), 8.534 (16.00),          10.126 (4.93), 10.147 (4.79).</p>
47	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(4-фторбицикло-[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(85 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 471.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001          (0.16), 0.017 (0.15), 0.078 (0.09), 1.576          (16.00), 1.935 (0.16), 1.950 (0.30), 1.965          (0.31), 1.976 (0.33), 1.990 (0.21), 2.235          (0.37), 2.247 (0.28), 2.257 (0.35), 2.275          (0.28), 2.634 (0.10), 2.966 (0.08), 2.988          (0.82), 6.651 (0.35), 6.674 (0.36), 7.006          (0.15), 7.022 (0.15), 7.027 (0.14), 7.041          (0.15), 7.046 (0.12), 7.051 (0.09), 7.059          (0.07), 7.343 (0.07), 7.357 (0.08), 7.364          (0.08), 7.377 (0.09), 8.392 (0.37), 8.415          (0.36), 8.607 (0.58), 10.007 (0.15).</p>

48	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-[1-(2-хлорфенил)-2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(74 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 471.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.013 (6.67), 0.003 (6.02), 2.322 (0.99),          2.361 (1.40), 2.664 (1.24), 2.705 (1.56),          2.944 (4.69), 6.425 (1.75), 6.446 (2.37),          6.466 (1.61), 6.943 (8.07), 6.966 (8.08),          7.306 (1.62), 7.325 (1.64), 7.471 (1.19),          7.475 (1.31), 7.490 (3.28), 7.494 (3.47),          7.508 (3.26), 7.513 (3.29), 7.525 (2.21),          7.544 (4.34), 7.561 (3.07), 7.594 (7.00),          7.598 (7.38), 7.613 (5.54), 7.617 (4.99),          7.738 (0.97), 7.753 (0.91), 7.812 (0.95),          7.827 (0.96), 8.312 (9.17), 8.335 (8.61),          8.620 (16.00), 11.614 (2.88), 11.637 (2.62).</p>
49	<p><i>N</i>-(2,6-дихлорбензил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(73 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 503.0</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          2.726 (3.73), 2.886 (6.85), 2.927 (11.71),          4.786 (4.36), 4.800 (4.64), 4.812 (4.61),          4.825 (4.28), 6.879 (8.07), 6.902 (8.27),          7.315 (3.57), 7.374 (3.40), 7.395 (6.06),          7.414 (5.77), 7.520 (16.00), 7.540 (12.58),          7.565 (3.42), 7.773 (3.72), 7.788 (3.61),          8.217 (8.38), 8.240 (8.00), 8.565 (14.86),          10.336 (2.96), 10.350 (5.68), 10.362 (2.79).</p>
50	<p><i>N</i>-(2,4-дифторобензил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(78 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.15</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 471.1</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.009 (7.30), 0.007 (6.62), 2.939 (8.43),          4.558 (4.82), 4.567 (4.86), 6.898 (7.29),          6.921 (7.44), 7.048 (1.32), 7.054 (1.43),          7.070 (2.82), 7.075 (2.95), 7.091 (1.54),          7.097 (1.58), 7.218 (1.78), 7.225 (1.74),          7.243 (2.60), 7.248 (2.50), 7.268 (1.90),          7.274 (1.76), 7.301 (1.33), 7.315 (2.57),          7.321 (2.64), 7.336 (1.40), 7.341 (1.43),          7.413 (1.64), 7.435 (3.27), 7.451 (3.31),          7.473 (1.48), 7.545 (1.64), 7.552 (1.70),          7.575 (2.53), 7.594 (1.75), 7.601 (1.63),          7.756 (1.66), 7.771 (1.95), 7.778 (3.29),          7.793 (3.27), 7.799 (1.86), 7.814 (1.57),          8.255 (8.00), 8.278 (7.61), 8.555 (16.00),          10.346 (2.21), 10.361 (4.55), 10.376 (2.15).</p>

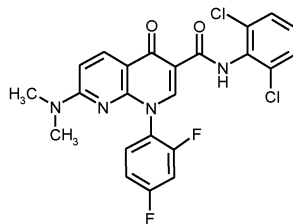
51	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(2,6-диметилbenzyl)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(41 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 463.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.013 (1.23), 0.003 (1.03), 2.068 (0.40),          2.393 (16.00), 2.922 (1.87), 4.526 (0.91),          4.540 (1.40), 4.554 (0.82), 6.869 (1.65),          6.892 (1.65), 7.043 (0.92), 7.060 (2.86),          7.084 (1.56), 7.099 (0.78), 7.106 (0.56),          7.121 (0.34), 7.294 (0.32), 7.311 (0.56),          7.337 (0.29), 7.540 (0.39), 7.547 (0.39),          7.566 (0.55), 7.588 (0.37), 7.595 (0.35),          7.750 (0.38), 7.771 (0.70), 7.786 (0.69),          7.808 (0.32), 8.198 (1.92), 8.221 (1.79),          8.564 (3.61), 10.077 (0.52), 10.090 (0.94),          10.102 (0.43).</p>
52	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(2,6-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.13</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 457.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.009 (2.92), 0.007 (2.64), 2.962 (5.97),          6.953 (7.45), 6.976 (7.64), 7.188 (4.26),          7.209 (9.81), 7.229 (6.29), 7.328 (2.60),          7.336 (3.06), 7.354 (3.59), 7.374 (3.14),          7.395 (1.60), 7.558 (1.60), 7.565 (1.68),          7.584 (2.45), 7.588 (2.46), 7.607 (1.70),          7.614 (1.64), 7.808 (1.66), 7.823 (1.94),          7.830 (3.26), 7.845 (3.24), 7.852 (1.81),          7.867 (1.58), 8.327 (8.17), 8.350 (7.85),          8.690 (16.00), 11.813 (9.92).</p>



53	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 499.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.013 (8.59), 0.003 (7.77), 1.819 (16.00),          2.934 (4.18), 6.906 (4.62), 6.929 (6.51),          6.953 (3.18), 6.977 (2.76), 7.257 (2.44),          7.278 (2.11), 7.539 (1.48), 7.755 (1.87),          7.770 (1.85), 8.276 (5.32), 8.299 (4.95),          8.402 (10.08), 10.676 (4.51).</p>
54	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(2,6-диметилфенил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(72 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.20</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 449.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.001 (3.96), 2.211 (16.00), 2.889 (0.60),          2.962 (1.78), 6.939 (1.47), 6.962 (1.47),          7.114 (6.25), 7.321 (0.66), 7.326 (0.65),          7.580 (0.61), 7.832 (0.70), 7.847 (0.69),          8.339 (1.66), 8.362 (1.57), 8.657 (3.43),          11.593 (1.96).</p>

Пример 55.

*N*-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



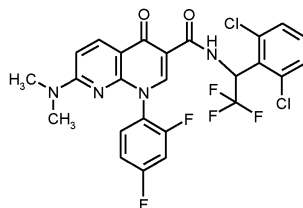
Взяли 100 мг (0.29 ммоль) соединения из Примера 36А в 3 мл ДМФ, добавили 132 мг (0.35 ммоль) НАТУ, а также 119 мг (0.93 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили смесь из 66 мг (0.4 ммоль) 2,6-дихлоранилина и 29 мг (0.72 ммоль) NaH (60% в парафине) и перемешивали 18 ч при 23°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ОФ-ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 27 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.38$  мин;  $m/z = 523.3$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (1.63), 0.007 (1.55), 2.689 (15.32), 2.730 (12.82), 2.889 (16.00), 2.965 (4.17), 6.953 (6.16), 6.976 (6.30), 7.328 (2.09), 7.352 (3.89), 7.372 (5.08), 7.392 (4.16), 7.563 (1.58), 7.575 (15.18), 7.586 (2.51), 7.595 (12.02), 7.605 (1.69), 7.837 (1.53), 7.844 (2.57), 7.859 (2.51), 7.951 (1.95), 8.332 (6.93), 8.355 (6.69), 8.685 (13.85), 12.019 (7.76).

Пример 56.

рац-N-[1-(2,6-Дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 200 мг (0.58 ммоль) соединения из Примера 36А и 283 мг (1.2 ммоль) 1-(2,6-дихлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в 4 мл ДМФ, добавили 210 мг (1.6 ммоль) DIPEA и 422 мг (0.81 ммоль) PyBOP и перемешивали в течение 40 мин при 23°C. Реакционную смесь затем 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 1, выпавшее в осадок твердое вещество затем откачали и промыли водой и петролейным эфиром. Получили 300 мг (86% теор. вых., enth. 0.25 экв. DMF) указанного в заголовке соединения.

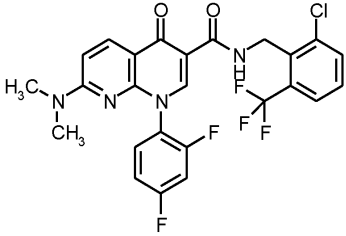
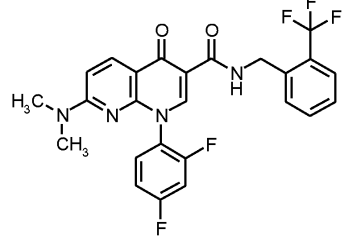
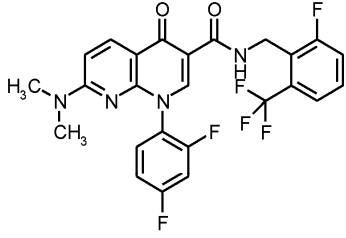
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.36$  мин;  $m/z = 571.0 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.001 (16.00), 0.006 (0.72), 1.242 (0.19), 1.258 (0.19), 1.713 (0.27), 1.722 (0.31), 1.730 (0.67), 1.737 (0.27), 1.746 (0.25), 2.731 (2.00), 2.890 (2.47), 2.946 (0.87), 2.991 (0.45), 3.001 (0.49), 3.007 (0.62), 3.017 (0.60), 3.024 (0.38), 3.034 (0.25), 6.922 (0.96), 6.945 (0.97), 7.028 (0.15), 7.052 (0.20), 7.067 (0.21), 7.310 (0.24), 7.329 (0.27), 7.423 (0.17), 7.443 (0.14), 7.489 (0.45), 7.509 (1.14), 7.529 (0.87), 7.564 (0.36), 7.591 (0.82), 7.611 (0.50), 7.645 (0.69), 7.665 (0.52), 7.735 (0.15), 7.754 (0.15), 7.815 (0.15), 7.830 (0.15), 7.951 (0.33), 8.315 (1.18), 8.338 (1.08), 8.621 (0.72), 11.803 (0.29), 11.822 (0.27).

По аналогии с Примером 56 получили указанные в табл. 6 примеры соединений, в которых соединение из Примера 36А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

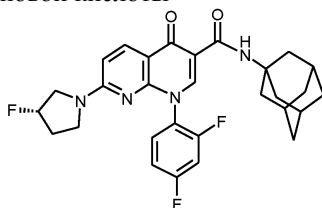
Таблица 6

При мер		Аналитические данные
57	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>3 д при 23°C; Очистка посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). (27 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.29</math> мин; <math>m/z = 469.3 [M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (0.87), -0.001 (16.00), 0.005 (0.30), 0.007 (0.48), 2.958 (0.27), 6.938 (0.37), 6.961 (0.36), 7.322 (0.17), 7.343 (0.31), 7.361 (0.18), 7.594 (0.12), 7.673 (0.10), 7.693 (0.17), 7.712 (0.10), 7.746 (0.20), 7.765 (0.18), 7.824 (0.10), 7.830 (0.16), 7.845 (0.16), 8.311 (0.22), 8.331 (0.21), 8.347 (0.44), 8.369 (0.41), 8.724 (0.83), 12.669 (0.40).</p>

58	<p><i>N</i>-[2-хлор-6-(трифторметил)benzyl]-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(86 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.23</math> мин; <math>m/z = 537.3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.244 (3.96), 1.259 (5.15), 1.275 (2.54), 2.889 (3.79), 2.928 (9.26), 4.791 (6.78), 6.873 (6.91), 6.896 (7.09), 7.318 (2.92), 7.323 (3.02), 7.572 (2.88), 7.619 (2.39), 7.639 (5.38), 7.659 (3.27), 7.790 (3.43), 7.805 (3.57), 7.818 (6.03), 7.838 (4.78), 7.905 (5.21), 7.925 (4.46), 8.188 (7.85), 8.211 (7.45), 8.588 (16.00), 10.251 (2.62), 10.264 (5.29), 10.276 (2.47).</p>
59	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[2-(трифторметил)benzyl]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(75 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин; <math>m/z = 503.4</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.010 (2.01), 0.007 (1.99), 2.940 (7.80), 4.728 (5.35), 4.743 (5.41), 6.899 (7.30), 6.922 (7.44), 7.317 (2.38), 7.322 (2.51), 7.484 (1.65), 7.503 (3.70), 7.522 (2.30), 7.548 (1.63), 7.555 (1.70), 7.573 (2.43), 7.577 (2.54), 7.580 (2.51), 7.588 (3.28), 7.596 (2.10), 7.607 (5.24), 7.657 (2.95), 7.676 (3.89), 7.741 (4.52), 7.761 (4.24), 7.779 (1.88), 7.786 (3.19), 7.801 (3.15), 7.808 (1.76), 8.263 (8.28), 8.286 (7.89), 8.573 (16.00), 10.449 (2.12), 10.464 (4.38), 10.479 (2.00).</p>
60	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-[2-фторо-6-(трифторметил)benzyl]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(81 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин; <math>m/z = 521.3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.007 (3.36), 2.366 (2.57), 2.709 (2.59), 2.730 (0.61), 2.929 (6.92), 4.744 (3.85), 6.878 (6.28), 6.901 (6.36), 7.298 (1.15), 7.320 (2.22), 7.341 (1.24), 7.543 (1.40), 7.550 (1.41), 7.573 (2.16), 7.592 (1.56), 7.599 (1.38), 7.628 (2.72), 7.641 (5.46), 7.657 (16.00), 7.758 (1.32), 7.773 (1.58), 7.779 (2.63), 7.794 (2.62), 7.801 (1.49), 7.816 (1.25), 8.209 (6.65), 8.232 (6.36), 8.571 (11.91), 10.338 (1.95), 10.351 (3.90), 10.364 (1.83).</p>

Пример 61.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-*N*-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 100 мг (0.26 ммоль) соединения из Примера 45А в 2.9 мл ДМФ, добавили 117 мг (0.31 ммоль) НАТУ, а также 106 мг (0.82 ммоль) DIPEA и смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 54 мг (0.36 ммоль) 1-адамантанамина и смесь затем перемешивали в течение 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 103 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

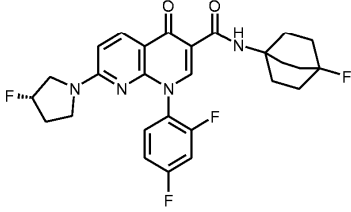
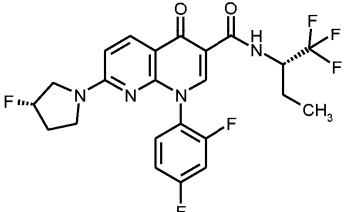
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.38$  мин;  $m/z = 523.3$   $[M+H]^+$ .

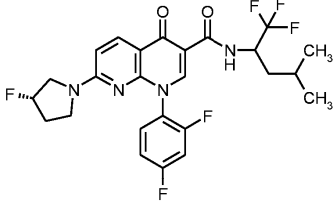
$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.49), 0.008 (1.35), 1.157 (2.39), 1.175 (4.83), 1.193 (2.46), 1.356 (0.71), 1.674 (7.25), 1.988 (8.83), 2.058 (16.00), 4.003 (0.70), 4.021 (2.07), 4.038 (2.06), 4.056 (0.68), 6.763 (0.54), 6.785 (0.56), 7.323 (0.65), 7.782 (0.40), 7.790 (0.66), 7.805 (0.66), 8.138 (1.19), 8.292 (1.32), 8.314 (1.29), 8.491 (4.34), 9.938 (2.58).

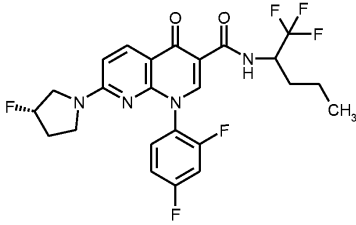
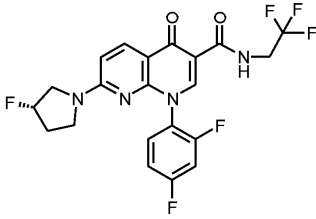
По аналогии с Примером 61 получили указанные в табл. 7 примеры соединений, в которых соединение из Примера 45А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

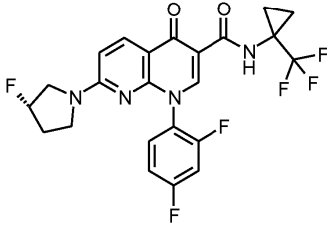
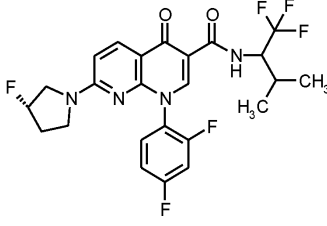
Таблица 7

При мер		Аналитические данные
62	1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3 <i>S</i> )-3-фторпирролидин-1-ил]- <i>N</i> -(3-фтортрицикло[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]дек-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (87 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.24$ мин МС (ESpos): $m/z = 541.3$ $[M+H]^+$ $^1H$ -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ [ppm]: 0.000 (1.22), 0.016 (1.21), 0.077 (0.68), 1.231 (0.26), 1.296 (1.42), 1.309 (1.45), 1.441 (0.77), 1.592 (16.00), 1.733 (0.25), 1.754 (0.25), 1.889 (1.68), 1.950 (1.39), 2.053 (1.22), 2.083 (2.24), 2.138 (1.82), 2.169 (0.98), 2.324 (0.52), 2.378 (3.30), 2.449 (0.56), 2.794 (0.45), 2.812 (0.99), 2.892 (3.80), 2.965 (4.40), 3.488 (0.35), 3.601 (0.79), 5.242 (0.24), 5.370 (0.24), 6.540 (0.62), 6.561 (0.61), 7.006 (0.79), 7.026 (1.24), 7.046 (1.69), 7.065 (0.86), 7.348 (0.51), 7.368 (0.89), 7.383 (0.88), 7.404 (0.39), 7.528 (0.44), 8.025 (0.47), 8.442 (3.20), 8.464 (3.08), 8.639 (5.60), 10.109 (1.88).

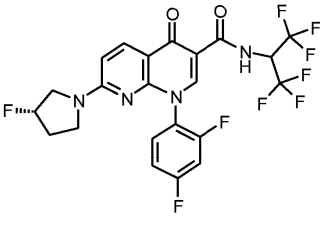
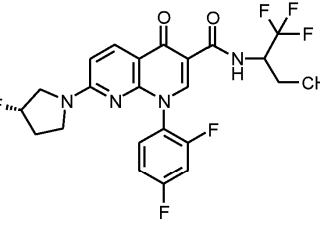
63	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(4-фторбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.18</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 515.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.140 (0.04), 0.001 (0.37), 0.017 (0.29),          0.078 (0.19), 0.155 (0.04), 1.421 (0.08),          1.441 (0.12), 1.576 (16.00), 1.937 (0.28),          1.951 (0.53), 1.967 (0.53), 1.977 (0.58),          1.992 (0.37), 2.132 (0.03), 2.236 (0.64),          2.258 (0.61), 2.276 (0.48), 2.373 (0.04),          2.449 (0.13), 2.794 (0.12), 2.812 (0.13),          2.893 (0.28), 2.965 (0.35), 3.177 (0.03),          3.594 (0.10), 5.243 (0.03), 5.377 (0.03),          6.536 (0.08), 6.556 (0.08), 7.006 (0.17),          7.027 (0.16), 7.046 (0.23), 7.065 (0.11),          7.340 (0.07), 7.361 (0.12), 7.375 (0.12),          7.395 (0.06), 7.529 (0.12), 8.027 (0.04),          8.429 (0.48), 8.451 (0.47), 8.620 (0.81),          9.983 (0.29).</p>
64	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка.          (86 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 2.82</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 499.0</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -          0.150 (0.56), -0.048 (0.52), -0.042 (0.74), -          0.038 (0.83), -0.035 (0.90), -0.033 (0.93), -          0.031 (1.01), -0.028 (1.10), -0.026 (1.26), -          0.023 (1.40), -0.021 (1.53), -0.018 (1.77), -          0.016 (2.10), -0.014 (2.33), -0.012 (3.16), -          0.009 (6.86), -0.007 (6.14), -0.006 (7.26),          0.004 (4.31), 0.006 (3.08), 0.007 (4.66),          0.010 (1.10), 0.013 (0.63), 0.015 (0.47),          0.018 (0.40), 0.145 (0.56), 0.950 (7.53),          0.968 (16.00), 0.987 (7.73), 1.146 (0.34),          1.156 (0.33), 1.169 (0.46), 1.174 (0.59),          1.581 (0.39), 1.599 (1.18), 1.617 (1.60),          1.624 (1.41), 1.634 (1.83), 1.643 (1.66),          1.652 (1.56), 1.660 (1.77), 1.678 (1.30),          1.697 (0.38), 1.833 (0.51), 1.852 (1.38),          1.861 (1.57), 1.870 (1.57), 1.880 (1.73),          1.886 (1.53), 1.896 (1.36), 1.904 (1.17),          1.914 (1.01), 1.987 (0.93), 2.166 (0.83),          2.327 (0.76), 2.332 (0.60), 2.366 (0.84),          2.519 (3.20), 2.521 (3.13), 2.523 (3.42),          2.526 (3.67), 2.558 (0.99), 2.560 (0.80),          2.563 (0.66), 2.565 (0.58), 2.568 (0.53),          2.570 (0.50), 2.573 (0.42), 2.575 (0.33),          2.578 (0.33), 2.587 (0.33), 2.665 (0.55),          2.669 (0.69), 2.674 (0.52), 2.709 (0.89),          3.132 (0.37), 3.496 (0.81), 3.690 (0.92),          4.735 (1.51), 4.747 (1.40), 4.771 (0.78),          5.278 (0.44), 5.402 (0.55), 5.510 (0.34),          5.753 (4.85), 6.807 (1.77), 7.324 (2.28),          7.546 (0.78), 7.569 (1.54), 7.587 (1.29),          7.812 (1.76), 7.831 (1.67), 8.136 (0.79),          8.316 (4.26), 8.338 (4.02), 8.631 (10.61),          10.479 (4.79), 10.503 (4.55).</p>

65	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>(92 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.29</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 527.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.58), 0.017 (0.41), 0.078 (0.30), 0.959 (1.73), 0.975 (1.96), 0.984 (3.35), 1.001 (3.17), 1.232 (0.09), 1.379 (0.07), 1.396 (0.06), 1.442 (0.38), 1.459 (0.11), 1.492 (0.12), 1.508 (0.13), 1.518 (0.12), 1.576 (16.00), 1.602 (0.52), 1.611 (0.65), 1.619 (0.37), 1.636 (0.42), 1.645 (0.30), 1.714 (0.32), 1.724 (0.41), 1.742 (0.32), 1.752 (0.52), 1.758 (0.35), 1.768 (0.16), 1.778 (0.40), 1.786 (0.49), 1.795 (0.26), 1.802 (0.22), 1.811 (0.26), 1.821 (0.16), 1.826 (0.16), 1.837 (0.09), 2.069 (0.08), 2.153 (0.08), 2.280 (0.06), 2.384 (0.11), 2.450 (0.21), 2.634 (0.36), 2.795 (0.16), 2.813 (0.23), 2.893 (0.24), 2.966 (0.30), 3.612 (0.30), 4.877 (0.15), 4.895 (0.24), 4.920 (0.24), 4.929 (0.16), 4.939 (0.13), 4.947 (0.10), 5.245 (0.08), 5.379 (0.09), 6.560 (0.22), 7.006 (0.26), 7.040 (0.52), 7.060 (0.68), 7.078 (0.35), 7.280 (0.28), 7.364 (0.21), 7.385 (0.36), 7.399 (0.36), 7.421 (0.17), 7.529 (0.22), 8.450 (1.52), 8.472 (1.49), 8.697 (1.99), 10.362 (0.46), 10.386 (0.46).</p>
----	--	---

66	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка. (90 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 2.95</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 513.1</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: - 0.151 (0.40), -0.009 (3.50), 0.007 (3.30), 0.144 (0.41), 0.866 (0.27), 0.894 (7.06), 0.912 (16.00), 0.930 (8.28), 0.998 (0.63), 1.067 (0.57), 1.146 (0.48), 1.168 (0.59), 1.231 (0.25), 1.280 (0.26), 1.299 (0.59), 1.317 (0.99), 1.335 (1.38), 1.355 (2.83), 1.373 (1.58), 1.391 (1.13), 1.410 (0.91), 1.433 (1.07), 1.444 (1.40), 1.464 (1.26), 1.480 (0.73), 1.497 (0.45), 1.594 (0.59), 1.606 (0.60), 1.621 (0.88), 1.629 (1.55), 1.641 (1.14), 1.655 (1.61), 1.667 (1.09), 1.678 (0.85), 1.690 (0.65), 1.739 (0.85), 1.748 (1.00), 1.765 (1.39), 1.772 (1.51), 1.781 (1.19), 1.790 (1.30), 1.796 (0.94), 1.815 (0.53), 1.823 (0.45), 2.182 (0.85), 2.225 (0.67), 2.322 (0.46), 2.326 (0.53), 2.331 (0.40), 2.365 (0.64), 2.522 (1.03), 2.664 (0.37), 2.669 (0.45), 2.689 (0.62), 2.709 (0.66), 2.730 (0.62), 2.889 (0.78), 3.090 (0.45), 3.136 (0.33), 3.486 (0.70), 3.697 (0.77), 4.773 (0.73), 4.797 (1.25), 4.816 (1.27), 4.835 (0.70), 5.283 (0.36), 5.409 (0.46), 5.512 (0.26), 6.804 (1.49), 6.821 (1.46), 7.302 (1.11), 7.324 (2.12), 7.342 (1.19), 7.546 (0.65), 7.566 (1.37), 7.588 (1.15), 7.792 (0.91), 7.813 (1.86), 7.829 (1.85), 7.850 (0.81), 8.311 (3.82), 8.334 (3.68), 8.629 (9.55), 10.474 (4.44), 10.498 (4.28).</p>
67	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[2,2,2-трифторэтил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка. (91 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.07</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 471.2</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.23), 0.017 (0.25), 0.079 (0.15), 1.442 (0.09), 1.571 (16.00), 2.156 (0.04), 2.390 (0.06), 2.450 (0.09), 2.794 (0.06), 2.894 (0.08), 2.966 (0.09), 3.608 (0.16), 4.098 (0.11), 4.118 (0.14), 4.137 (0.17), 4.158 (0.14), 4.177 (0.10), 5.243 (0.05), 5.375 (0.05), 6.575 (0.12), 7.006 (0.11), 7.047 (0.27), 7.066 (0.35), 7.086 (0.18), 7.365 (0.11), 7.386 (0.19), 7.400 (0.19), 7.421 (0.08), 7.529 (0.11), 8.460 (0.82), 8.470 (0.06), 8.482 (0.80), 8.492 (0.04), 8.694 (1.41), 8.705 (0.06), 10.563 (0.14), 10.579 (0.25), 10.594 (0.13).</p>

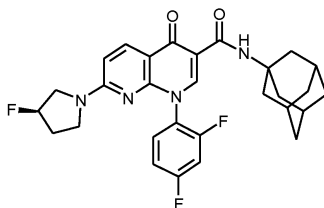
68	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(94 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 497.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          0.016 (0.30), 0.078 (0.15), 1.234 (0.52),          1.354 (0.11), 1.371 (0.17), 1.391 (1.08),          1.416 (0.12), 1.431 (0.07), 1.441 (0.18),          1.502 (0.05), 1.580 (16.00), 2.059 (0.06),          2.150 (0.06), 2.380 (0.08), 2.450 (0.14),          2.794 (0.10), 2.893 (0.23), 2.965 (0.27),          3.607 (0.23), 5.237 (0.06), 5.368 (0.07),          6.554 (0.18), 6.570 (0.17), 7.006 (0.13),          7.039 (0.36), 7.058 (0.48), 7.078 (0.24),          7.353 (0.15), 7.373 (0.26), 7.388 (0.27),          7.409 (0.13), 7.529 (0.10), 8.438 (0.91),          8.460 (0.88), 8.469 (0.07), 8.677 (1.57),          8.704 (0.07), 10.627 (0.63).</p>
69	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты          (смесь диастереомеров)</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка.          (98 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.23</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 513.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.000          (0.84), 0.017 (0.61), 0.078 (0.50), 0.863          (0.16), 0.976 (0.27), 0.995 (0.27), 1.063          (4.55), 1.081 (4.67), 1.138 (4.58), 1.155          (4.44), 1.232 (0.20), 1.267 (0.14), 1.284          (0.14), 1.293 (0.13), 1.441 (0.48), 1.584          (16.00), 2.064 (0.15), 2.089 (0.14), 2.268          (0.22), 2.285 (0.47), 2.295 (0.51), 2.302          (0.62), 2.313 (0.65), 2.320 (0.51), 2.330          (0.50), 2.347 (0.28), 2.384 (0.18), 2.450          (0.34), 2.793 (0.23), 2.812 (0.60), 2.893          (1.00), 2.965 (1.23), 3.609 (0.52), 4.754          (0.11), 4.765 (0.33), 4.775 (0.36), 4.790          (0.46), 4.797 (0.44), 4.811 (0.34), 4.822          (0.32), 5.242 (0.15), 5.372 (0.15), 6.560          (0.39), 7.006 (0.33), 7.044 (0.86), 7.063          (1.17), 7.082 (0.60), 7.366 (0.35), 7.386          (0.62), 7.401 (0.63), 7.422 (0.29), 7.529          (0.30), 8.027 (0.13), 8.480 (2.49), 8.502          (2.40), 8.700 (3.93), 10.580 (0.77), 10.605          (0.76).</p>



70	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка. (11 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 539.2</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: - 0.140 (0.11), 0.001 (0.99), 0.017 (0.82), 0.079 (0.21), 0.155 (0.11), 1.265 (0.11), 1.557 (16.00), 2.101 (0.10), 2.152 (0.11), 2.430 (0.12), 2.449 (0.24), 2.794 (0.16), 3.376 (0.10), 3.496 (0.21), 3.505 (0.21), 3.624 (0.35), 5.235 (0.09), 5.371 (0.09), 5.554 (0.15), 5.572 (0.35), 5.579 (0.18), 5.589 (0.44), 5.597 (0.38), 5.607 (0.33), 5.614 (0.46), 5.625 (0.16), 5.632 (0.32), 5.650 (0.13), 6.586 (0.25), 7.006 (0.21), 7.059 (0.55), 7.079 (0.75), 7.098 (0.37), 7.371 (0.24), 7.391 (0.40), 7.407 (0.40), 7.426 (0.17), 7.529 (0.20), 8.469 (1.94), 8.492 (1.89), 8.691 (2.87), 11.305 (0.64), 11.330 (0.63).</p>
71	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта 1 М водн. соляной кислоты и водой и последующее отфильтровывание осадка. (86 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.18</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 499.3</math> [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.000 (0.22), 0.016 (0.19), 0.078 (0.13), 1.057 (0.57), 1.076 (1.25), 1.094 (0.62), 1.231 (0.04), 1.440 (0.17), 1.457 (0.05), 1.485 (0.06), 1.501 (0.06), 1.511 (0.06), 1.590 (16.00), 1.687 (0.05), 1.705 (0.10), 1.712 (0.05), 1.723 (0.12), 1.731 (0.11), 1.740 (0.15), 1.749 (0.13), 1.759 (0.13), 1.766 (0.15), 1.778 (0.05), 1.784 (0.12), 1.803 (0.04), 1.913 (0.04), 1.932 (0.11), 1.942 (0.12), 1.950 (0.12), 1.961 (0.13), 1.967 (0.11), 1.977 (0.11), 1.986 (0.09), 1.996 (0.09), 2.005 (0.05), 2.014 (0.04), 2.072 (0.03), 2.126 (0.03), 2.399 (0.05), 2.451 (0.08), 2.795 (0.06), 2.812 (0.09), 2.893 (0.08), 2.965 (0.10), 3.611 (0.14), 4.726 (0.05), 4.735 (0.06), 4.750 (0.10), 4.759 (0.10), 4.769 (0.10), 4.778 (0.10), 4.785 (0.07), 4.794 (0.06), 4.804 (0.04), 5.237 (0.04), 5.379 (0.04), 6.565 (0.10), 7.006 (0.10), 7.045 (0.22), 7.064 (0.29), 7.083 (0.15), 7.364 (0.09), 7.385 (0.15), 7.399 (0.15), 7.420 (0.07), 7.529 (0.09), 8.456 (0.66), 8.478 (0.65), 8.694 (0.97), 10.419 (0.20), 10.443 (0.20).</p>

Пример 72.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



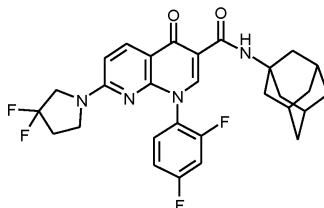
Взяли 100 мг (0.26 ммоль) соединения из Примера 44А в 2.9 мл ДМФ, добавили 117 мг (0.31 ммоль) НАТУ, а также 106 мг (0.82 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 54 мг (0.36 ммоль) 1-адамantanаминa и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь непосредственно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 103 мг (77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.38$  мин;  $m/z = 523.3$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.23), -0.041 (0.10), -0.023 (0.69), -0.018 (0.95), -0.009 (3.93), -0.007 (3.54), 0.006 (1.08), 0.007 (1.84), 0.011 (0.32), 0.013 (0.18), 0.016 (0.13), 0.146 (0.25), 1.156 (1.38), 1.174 (2.79), 1.192 (1.39), 1.234 (0.24), 1.355 (0.69), 1.672 (7.42), 1.825 (0.14), 1.988 (4.88), 2.057 (16.00), 2.182 (0.33), 2.215 (0.29), 2.322 (0.25), 2.327 (0.32), 2.332 (0.22), 2.366 (0.28), 2.519 (1.27), 2.521 (1.30), 2.523 (1.58), 2.558 (0.24), 2.560 (0.20), 2.563 (0.17), 2.565 (0.13), 2.568 (0.14), 2.570 (0.12), 2.573 (0.13), 2.575 (0.11), 2.665 (0.25), 2.669 (0.30), 2.674 (0.22), 2.709 (0.30), 3.161 (1.88), 3.174 (1.86), 3.467 (0.26), 3.675 (0.25), 4.002 (0.39), 4.020 (1.11), 4.038 (1.09), 4.056 (0.43), 4.073 (0.52), 4.086 (0.49), 4.099 (0.18), 5.323 (0.11), 5.412 (0.14), 6.764 (0.58), 6.785 (0.57), 7.300 (0.36), 7.321 (0.67), 7.339 (0.38), 7.565 (0.42), 7.585 (0.38), 7.767 (0.35), 7.789 (0.69), 7.804 (0.68), 7.826 (0.30), 8.149 (0.45), 8.291 (1.37), 8.313 (1.30), 8.490 (4.58), 8.519 (0.13), 9.937 (2.54).

Пример 73.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



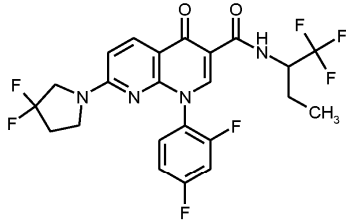
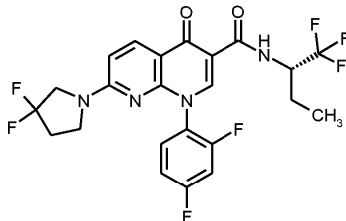
Взяли 100 мг (0.26 ммоль) соединения из Примера 43А в 2.8 мл ДМФ, добавили 112 мг (0.3 ммоль) НАТУ, а также 101 мг (0.79 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 52 мг (0.34 ммоль) 1-адамantanаминa и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 76 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

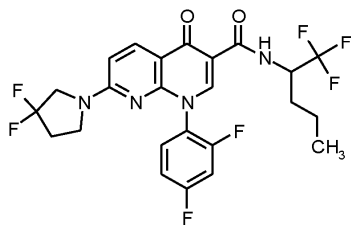
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.41$  мин;  $m/z = 541.3$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.009 (0.75), 0.007 (0.74), 1.232 (0.33), 1.672 (7.44), 2.057 (16.00), 2.365 (0.15), 2.709 (0.15), 3.161 (2.40), 3.174 (2.48), 3.546 (0.24), 4.060 (0.26), 4.073 (0.71), 4.086 (0.69), 4.099 (0.24), 6.791 (0.59), 6.813 (0.61), 7.306 (0.40), 7.328 (0.78), 7.349 (0.43), 7.557 (0.41), 7.563 (0.43), 7.586 (0.69), 7.605 (0.43), 7.612 (0.41), 7.770 (0.49), 7.785 (0.57), 7.791 (0.97), 7.806 (0.96), 7.813 (0.55), 7.828 (0.46), 8.336 (1.86), 8.358 (1.78), 8.519 (4.96), 9.897 (2.61).

По аналогии с Примером 73 получили указанные в табл. 8 примеры соединений, в которых соединение из Примера 43А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

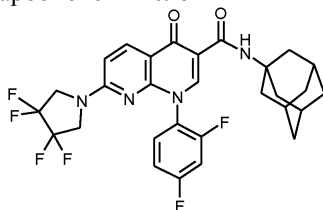
Таблица 8

При мер		Аналитические данные
74	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 517.2 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:            0.079 (1.42), 1.057 (7.39), 1.076 (15.90), 1.095 (7.93), 1.232 (5.14), 1.572 (16.00), 1.705 (1.42), 1.723 (1.66), 1.740 (1.97), 1.766 (1.94), 1.784 (1.50), 1.964 (1.56), 2.450 (2.28), 3.619 (2.76), 4.753 (1.34), 6.541 (2.25), 6.563 (2.32), 7.006 (1.26), 7.045 (2.37), 7.065 (3.90), 7.078 (3.60), 7.360 (1.50), 7.380 (2.31), 7.394 (2.41), 7.529 (1.20), 8.505 (8.37), 8.528 (7.99), 8.712 (12.30), 10.344 (2.52), 10.368 (2.49).</p>
75	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(90 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин            МС (ESpos): <math>m/z = 517.2 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:            0.001 (3.23), 0.017 (2.20), 0.079 (1.12), 1.057 (7.43), 1.075 (16.00), 1.094 (7.94), 1.253 (5.33), 1.442 (1.10), 1.587 (6.32), 1.705 (1.64), 1.723 (1.85), 1.730 (1.63), 1.740 (2.10), 1.748 (1.79), 1.758 (1.81), 1.765 (2.06), 1.784 (1.62), 1.935 (1.36), 1.945 (1.43), 1.953 (1.47), 1.963 (1.58), 1.980 (1.25), 2.450 (2.19), 2.471 (2.26), 3.000 (0.76), 3.622 (2.74), 4.761 (1.35), 6.541 (2.20), 6.563 (2.21), 7.006 (1.01), 7.045 (2.38), 7.059 (3.52), 7.065 (3.84), 7.077 (3.64), 7.084 (3.12), 7.359 (1.55), 7.380 (2.28), 7.394 (2.36), 7.416 (1.18), 7.529 (0.88), 8.505 (8.69), 8.527 (8.30), 8.712 (12.29), 10.344 (2.49), 10.368 (2.49).</p>

76	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.28</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 531.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:          0.001 (3.68), 0.017 (2.94), 0.079 (1.31),          0.957 (7.45), 0.975 (16.00), 0.994 (8.03),          1.161 (4.06), 1.233 (1.72), 1.442 (2.18),          1.461 (1.88), 1.479 (2.03), 1.497 (1.61),          1.583 (14.64), 1.686 (1.15), 1.721 (1.97),          1.733 (1.47), 1.747 (2.16), 1.759 (1.56),          1.770 (1.26), 1.782 (1.01), 1.841 (1.54),          1.859 (1.34), 2.450 (2.21), 2.470 (2.11),          3.618 (2.48), 4.859 (1.21), 6.539 (2.05),          6.562 (2.05), 7.006 (1.29), 7.043 (2.11),          7.063 (3.49), 7.076 (3.17), 7.358 (1.38),          7.379 (2.09), 7.393 (2.17), 7.415 (1.10),          7.529 (1.23), 8.502 (8.83), 8.524 (8.43),          8.710 (11.39), 10.325 (2.44), 10.349 (2.44).</p>
----	--	--

Пример 77.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)-*N*-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



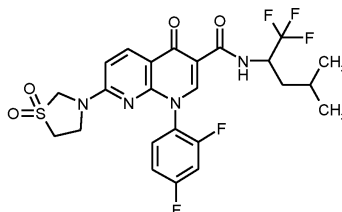
Взяли 110 мг (0.21 ммоль, чистота 86%) соединения из Примера 46А в 2.4 мл ДМФ, добавили 97 мг (0.26 ммоль) НАТУ, а также 88 мг (0.68 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 45 мг (0.3 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 61 мг (50% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.41$  мин;  $m/z = 577.3$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.000 (16.00), 1.235 (0.38), 1.674 (4.18), 2.060 (8.85), 3.161 (0.98), 3.175 (1.04), 4.069 (0.63), 4.083 (0.61), 6.877 (1.25), 6.899 (1.26), 7.337 (0.45), 7.570 (0.31), 7.589 (0.43), 7.612 (0.30), 7.787 (0.29), 7.809 (0.54), 7.823 (0.54), 7.846 (0.27), 8.433 (1.51), 8.455 (1.40), 8.562 (2.73), 9.835 (1.41).

Пример 78.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)-4-оксо-*N*-[1,1,1-трифторо-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



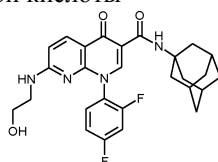
Взяли 80 мг (0.15 ммоль, чистота 80%) соединения из Примера 50А в 1.7 мл ДМФ, добавили 70 мг (0.18 ммоль) НАТУ, а также 63 мг (0.49 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 59 мг (0.39 ммоль) 1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин гидрохлорида и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и 2 мл воды, и выпавший осадок отфильтровали, промыли 2 мл воды и 1 мл петролейного эфира и высушили в высоком вакууме. Получили 72 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.15$  мин;  $m/z = 559.3$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm]: -0.140 (0.90), 0.001 (7.91), 0.017 (7.32), 0.079 (2.03), 0.155 (0.80), 0.937 (0.81), 0.957 (6.31), 0.965 (6.32), 0.973 (7.22), 0.982 (7.57), 0.988 (9.90), 1.004 (9.53), 1.233 (1.77), 1.343 (3.73), 1.430 (0.86), 1.442 (2.01), 1.580 (16.00), 1.621 (4.52), 1.647 (2.46), 1.708 (1.59), 1.718 (1.97), 1.737 (1.56), 1.746 (2.37), 1.773 (1.76), 1.799 (1.17), 2.450 (1.53), 2.602 (0.92), 2.794 (1.57), 2.894 (1.25), 2.965 (1.59), 2.999 (0.85), 3.179 (0.78), 3.379 (3.94), 3.397 (8.19), 3.414 (4.27), 3.986 (4.62), 4.003 (8.47), 4.021 (3.86), 4.390 (4.78), 4.893 (0.90), 4.918 (0.94), 6.685 (5.10), 6.708 (5.24), 7.006 (1.92), 7.064 (1.40), 7.084 (3.11), 7.104 (2.61), 7.370 (1.09), 7.385 (1.41), 7.391 (1.53), 7.405 (1.57), 7.427 (0.86), 7.529 (1.90), 8.616 (5.68), 8.639 (5.59), 8.757 (5.70), 10.146 (1.87), 10.170 (1.82).

Пример 79.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 100 мг (0.28 ммоль) соединения из Примера 40А в 3.1 мл ДМФ, добавили 126 мг (0.33 ммоль) НАТУ, а также 114 мг (0.89 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 59 мг (0.39 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 77 мг (56% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

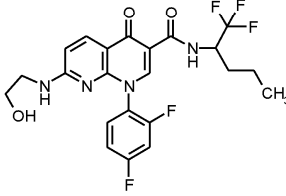
ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.20 мин; m/z = 495.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.013 (0.84), -0.005 (16.00), 0.003 (1.54), 0.011 (1.70), 1.665 (1.85), 2.047 (3.60), 3.025 (0.21), 3.305 (14.58), 3.320 (2.20), 4.595 (0.20), 6.661 (0.24), 6.684 (0.27), 7.302 (0.21), 7.541 (0.19), 7.760 (0.23), 7.775 (0.25), 7.940 (0.14), 8.132 (0.18), 8.425 (0.71), 9.985 (0.44).

По аналогии с Примером 79 получили указанные в табл. 9 примеры соединений, в которых соединение из Примера 40А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

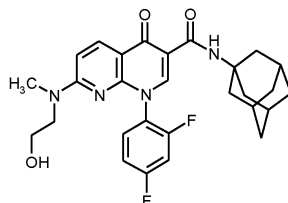
Таблица 9

При мер		Аналитические данные
80	1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (52 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.08 мин МС (ESpos): m/z = 499.3 [M+H] <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ [ppm]: 0.000 (0.62), 0.009 (16.00), 0.017 (0.54), 0.078 (1.39), 0.953 (1.91), 0.969 (2.16), 0.975 (2.17), 0.981 (3.89), 0.997 (3.76), 1.590 (8.07), 1.635 (1.25), 1.709 (0.55), 1.719 (0.66), 1.737 (0.54), 1.747 (0.83), 1.753 (0.57), 1.779 (0.61), 1.791 (0.40), 1.801 (0.44), 2.449 (0.72), 2.599 (0.31), 2.601 (0.42), 2.604 (0.53), 2.633 (1.92), 2.635 (1.25), 2.637 (0.96), 2.639 (0.83), 2.641 (0.61), 2.644 (0.43), 2.646 (0.29), 2.649 (0.34), 2.794 (0.78), 3.321 (0.51), 3.334 (1.26), 3.345 (1.44), 3.359 (0.71), 3.650 (0.95), 3.662 (1.38), 3.674 (0.74), 4.889 (0.31), 4.913 (0.32), 5.459 (0.38), 5.474 (0.66), 5.488 (0.38), 6.535 (1.92), 6.557 (1.98), 7.006 (0.49), 7.032 (0.37), 7.052 (1.16), 7.073 (1.04), 7.091 (0.32), 7.282 (0.47), 7.285 (0.32), 7.364 (0.46), 7.379 (0.49), 7.386 (0.61), 7.400 (0.59), 7.407 (0.41), 7.421 (0.34), 7.529 (0.50), 8.379 (1.44), 8.401 (1.39), 8.671 (2.40), 10.330 (0.62), 10.353 (0.60).

81	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(66 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.03</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 485.1 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.009 (16.00), 0.078 (1.32), 0.953 (2.90), 0.972 (6.47), 0.990 (3.32), 1.268 (0.49), 1.456 (0.71), 1.473 (0.75), 1.592 (5.81), 1.718 (0.94), 1.730 (0.71), 1.744 (0.98), 1.756 (0.76), 1.768 (0.62), 1.828 (0.76), 2.053 (0.81), 2.450 (0.67), 2.795 (0.70), 3.334 (2.18), 3.345 (2.48), 3.359 (1.19), 3.499 (2.54), 3.650 (1.68), 3.662 (2.43), 4.853 (0.54), 5.478 (1.10), 6.535 (3.40), 6.557 (3.46), 7.006 (0.52), 7.034 (0.80), 7.054 (2.29), 7.074 (2.10), 7.092 (0.63), 7.362 (0.56), 7.383 (0.82), 7.397 (0.84), 7.529 (0.52), 8.381 (2.56), 8.403 (2.49), 8.665 (5.40), 10.366 (1.05), 10.390 (1.04).</p>
----	--	--

Пример 82.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



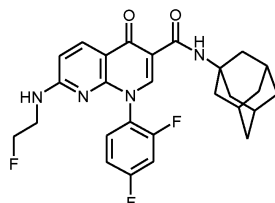
Взяли 100 мг (0.27 ммоль) соединения из Примера 39А в 3 мл ДМФ, добавили 121 мг (0.32 ммоль) НАТУ, а также ПО мг (0.85 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 56 мг (0.37 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали в течение 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 92 мг (68% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.19$  мин;  $m/z = 509.2 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.24), -0.023 (0.16), -0.020 (0.15), -0.009 (2.07), 0.007 (1.93), 0.145 (0.23), 1.146 (0.09), 1.168 (0.83), 1.174 (0.20), 1.233 (0.21), 1.270 (0.15), 1.671 (7.32), 1.987 (0.25), 2.055 (16.00), 2.322 (0.13), 2.327 (0.20), 2.365 (0.17), 2.523 (0.40), 2.669 (0.21), 2.674 (0.16), 2.709 (0.18), 3.020 (0.25), 3.162 (2.25), 3.173 (2.27), 4.073 (0.44), 4.087 (0.43), 4.648 (0.12), 6.578 (0.11), 6.903 (0.34), 7.285 (0.37), 7.290 (0.40), 7.306 (0.74), 7.312 (0.77), 7.328 (0.40), 7.332 (0.42), 7.526 (0.38), 7.533 (0.39), 7.556 (0.66), 7.574 (0.40), 7.581 (0.38), 7.747 (0.44), 7.762 (0.54), 7.769 (0.88), 7.784 (0.86), 7.790 (0.51), 7.805 (0.43), 8.143 (1.20), 8.231 (0.74), 8.254 (0.73), 8.473 (5.19), 9.954 (2.53).

Пример 83.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 100 мг (0.17 ммоль, чистота 77%) соединения из Примера 41А в 2.4 мл ДМФ, добавили 96 мг (0.25 ммоль) НАТУ, а также 87 мг (0.68 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 45 мг (0.3 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 92 мг (87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Кроме того, получили 11 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения из Примера 84 (аналитические данные Примера 84).

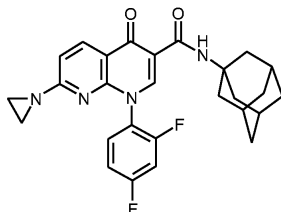
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.25$  мин;  $m/z = 497.1 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (1.89), 0.007 (1.26), 1.174 (0.32), 1.669 (7.54), 1.988

(0.63), 2.053 (16.00), 4.243 (0.76), 4.362 (0.77), 5.753 (3.13), 6.692 (1.39), 6.714 (1.40), 7.293 (0.46), 7.316 (0.83), 7.336 (0.45), 7.535 (0.54), 7.542 (0.55), 7.564 (0.77), 7.583 (0.54), 7.590 (0.53), 7.763 (0.52), 7.778 (0.73), 7.785 (1.00), 7.800 (1.00), 7.822 (0.48), 8.126 (0.44), 8.173 (1.35), 8.195 (1.26), 8.262 (0.52), 8.459 (4.10), 9.957 (2.41).

Пример 84.

7-(Азетидин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Как описано при получении соединения из Примера 83, из 100 мг (0.17 ммоль) соединения из Примера 41А получили 11 мг (11% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

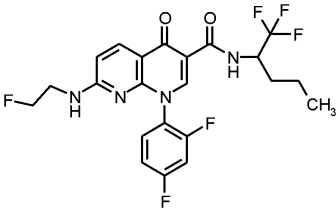
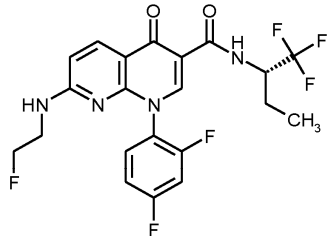
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.34$  мин;  $m/z = 479.2 [M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.66), -0.061 (0.29), -0.009 (16.00), 0.007 (12.85), 0.146 (1.63), 1.147 (0.73), 1.670 (4.93), 2.055 (10.44), 2.322 (1.15), 2.327 (1.55), 2.331 (1.20), 2.365 (1.43), 2.664 (1.49), 2.669 (1.88), 2.709 (1.75), 2.934 (1.81), 3.285 (1.03), 3.460 (0.27), 5.753 (5.19), 6.890 (1.66), 6.912 (1.65), 7.302 (0.31), 7.322 (0.58), 7.342 (0.34), 7.552 (0.36), 7.571 (0.50), 7.600 (0.38), 7.761 (0.39), 7.783 (0.61), 7.799 (0.61), 7.820 (0.29), 8.251 (1.83), 8.274 (1.69), 8.474 (3.26), 9.944 (1.67).

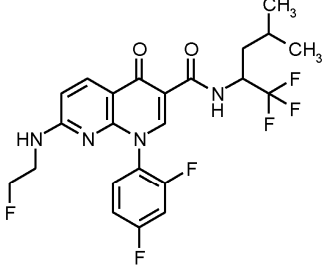
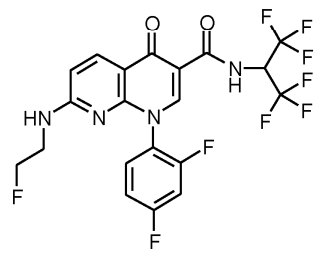
По аналогии с Примером 83 получили указанные в табл. 10 примеры соединений, в которых соединение из Примера 41А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 10

Пример		Аналитические данные
85	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>(62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.09</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 473.2 [M+H]^+</math></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.93), 0.017 (0.79), 1.054 (1.69), 1.073 (3.70), 1.091 (1.86), 1.570 (16.00), 1.722 (0.35), 1.729 (0.30), 1.739 (0.43), 1.748 (0.36), 1.758 (0.35), 1.765 (0.42), 1.783 (0.35), 1.933 (0.29), 1.943 (0.31), 1.951 (0.33), 1.961 (0.35), 1.969 (0.30), 1.978 (0.28), 3.422 (0.41), 3.434 (0.57), 3.447 (0.46), 3.488 (0.39), 3.501 (0.48), 3.514 (0.36), 4.338 (0.59), 4.455 (0.57), 4.749 (0.32), 4.758 (0.32), 4.768 (0.29), 4.777 (0.30), 5.308 (0.55), 5.325 (0.36), 5.339 (0.64), 5.353 (0.34), 6.551 (2.21), 6.573 (2.25), 7.022 (0.32), 7.029 (0.45), 7.050 (1.36), 7.070 (1.29), 7.091 (0.34), 7.363 (0.34), 7.378 (0.45), 7.385 (0.53), 7.399 (0.54), 7.405 (0.33), 8.408 (1.71), 8.430 (1.64), 8.690 (2.98), 10.367 (0.57), 10.391 (0.56).</p>

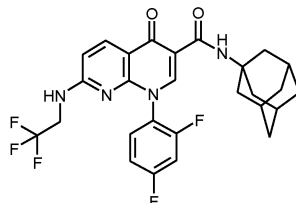
86	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.18</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 487.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.890 (4.26), 0.908 (9.54), 0.926 (4.93), 1.156 (4.22), 1.174 (8.57), 1.191 (4.34), 1.293 (0.33), 1.311 (0.65), 1.329 (0.91), 1.348 (1.13), 1.366 (1.05), 1.385 (0.71), 1.403 (0.59), 1.437 (0.98), 1.457 (0.87), 1.589 (0.40), 1.601 (0.41), 1.624 (1.05), 1.636 (0.79), 1.650 (1.11), 1.662 (0.77), 1.673 (0.58), 1.685 (0.45), 1.735 (0.57), 1.744 (0.68), 1.768 (1.06), 1.777 (0.82), 1.786 (0.91), 1.987 (16.00), 3.238 (1.12), 4.001 (1.31), 4.019 (3.90), 4.037 (3.86), 4.055 (1.27), 4.248 (1.63), 4.365 (1.62), 4.787 (0.88), 4.809 (0.90), 6.727 (2.72), 6.750 (2.78), 7.296 (0.91), 7.318 (1.80), 7.339 (0.95), 7.537 (1.01), 7.544 (1.05), 7.563 (1.65), 7.586 (1.05), 7.592 (1.00), 7.788 (0.71), 7.809 (1.46), 7.825 (1.47), 7.846 (0.65), 8.195 (3.34), 8.217 (3.32), 8.601 (4.68), 10.499 (2.74), 10.523 (2.63).</p>
87	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.10</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 473.1</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.70), 0.017 (0.67), 1.054 (2.82), 1.073 (6.18), 1.091 (3.08), 1.269 (0.84), 1.571 (16.00), 1.704 (0.44), 1.722 (0.57), 1.730 (0.49), 1.739 (0.70), 1.748 (0.60), 1.758 (0.60), 1.765 (0.71), 1.783 (0.56), 1.933 (0.48), 1.943 (0.53), 1.952 (0.56), 1.962 (0.60), 1.969 (0.51), 1.979 (0.47), 2.054 (1.54), 3.422 (0.69), 3.435 (0.96), 3.448 (0.77), 3.488 (0.65), 3.502 (0.81), 3.515 (0.60), 4.338 (0.98), 4.456 (0.97), 4.749 (0.52), 4.758 (0.53), 4.767 (0.50), 4.777 (0.51), 5.322 (0.60), 5.336 (1.10), 5.350 (0.59), 6.551 (3.52), 6.573 (3.59), 7.022 (0.52), 7.029 (0.73), 7.050 (2.28), 7.070 (2.18), 7.091 (0.57), 7.363 (0.60), 7.378 (0.75), 7.385 (0.95), 7.399 (0.92), 7.405 (0.56), 7.420 (0.47), 8.408 (2.76), 8.430 (2.69), 8.690 (4.93), 10.368 (0.96), 10.393 (0.94).</p>



88	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(81 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 501.1</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.002 (1.23), 0.018 (0.96), 0.954 (3.69), 0.961 (3.35), 0.970 (4.10), 0.977 (3.90), 0.983 (6.77), 1.000 (6.52), 1.251 (1.45), 1.269 (2.97), 1.287 (1.48), 1.562 (16.00), 1.605 (0.50), 1.613 (0.98), 1.621 (0.57), 1.638 (0.74), 1.711 (0.73), 1.721 (0.95), 1.739 (0.76), 1.749 (1.28), 1.755 (0.82), 1.784 (0.91), 1.793 (0.54), 1.803 (0.60), 2.054 (5.63), 3.422 (0.69), 3.434 (0.94), 3.447 (0.77), 3.487 (0.65), 3.501 (0.78), 3.514 (0.58), 4.123 (1.22), 4.140 (1.19), 4.338 (0.99), 4.455 (0.98), 4.892 (0.54), 4.897 (0.51), 4.916 (0.55), 5.308 (0.65), 5.322 (1.19), 5.336 (0.63), 6.548 (3.79), 6.570 (3.87), 7.024 (0.60), 7.045 (1.87), 7.066 (1.71), 7.089 (0.51), 7.364 (0.78), 7.378 (0.90), 7.385 (1.10), 7.399 (1.12), 7.406 (0.70), 7.420 (0.61), 8.402 (2.82), 8.424 (2.74), 8.693 (4.00), 10.314 (1.02), 10.338 (1.01).</p>
89	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)амино]-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: Осаждение продукта из воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка.          (49 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 513.0</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (7.65), 0.007 (6.55), 2.520 (2.86), 2.523 (3.34), 2.525 (3.18), 3.244 (2.42), 4.249 (3.34), 4.367 (3.31), 6.293 (1.94), 6.298 (1.86), 6.317 (2.05), 6.750 (5.02), 6.772 (5.07), 7.302 (2.00), 7.306 (2.17), 7.309 (2.15), 7.322 (3.87), 7.328 (4.05), 7.344 (2.18), 7.348 (2.17), 7.351 (2.07), 7.547 (2.40), 7.554 (2.64), 7.572 (3.49), 7.576 (3.71), 7.595 (2.54), 7.602 (2.55), 7.799 (2.53), 7.814 (3.05), 7.821 (4.81), 7.836 (5.18), 7.843 (2.65), 7.857 (2.68), 8.216 (4.87), 8.239 (4.83), 8.278 (2.50), 8.290 (3.13), 8.705 (16.00), 11.489 (5.43), 11.515 (5.18).</p>

Пример 90.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



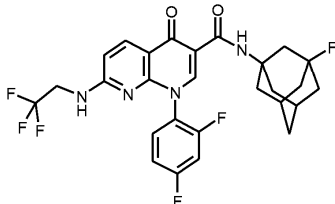
Взяли 73 мг (0.18 ммоль) соединения из Примера 47А в 2 мл ДМФ, добавили 83 мг (0.22 ммоль) НАТУ, а также 76 мг (0.58 ммоль) DIPEA и смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 39 мг (0.26 ммоль) 1-адамantanаминa и перемешивали в течение 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 86 мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

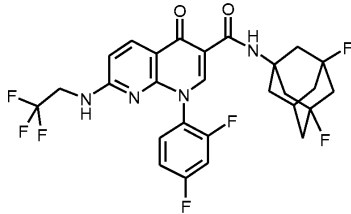
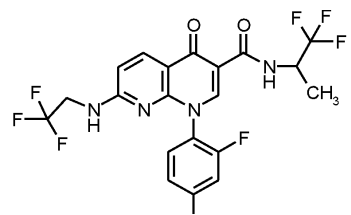
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.35$  мин;  $m/z = 533.3$   $[M+H]^+$ .

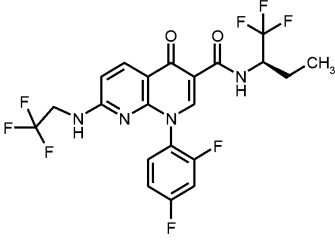
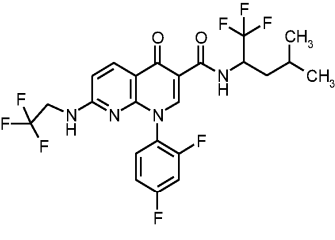
$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.27), -0.009 (2.24), 0.007 (2.13), 0.145 (0.26), 1.671 (7.23), 2.056 (16.00), 2.327 (0.23), 2.365 (0.31), 2.669 (0.25), 2.709 (0.31), 3.842 (0.52), 6.782 (1.04), 6.804 (1.05), 7.302 (0.41), 7.323 (0.76), 7.344 (0.42), 7.529 (0.49), 7.536 (0.52), 7.554 (0.73), 7.577 (0.51), 7.584 (0.50), 7.754 (0.48), 7.769 (0.58), 7.776 (0.96), 7.791 (0.95), 7.798 (0.54), 7.813 (0.47), 8.149 (0.31), 8.271 (2.14), 8.293 (2.02), 8.387 (0.42), 8.511 (4.59), 9.896 (2.62).

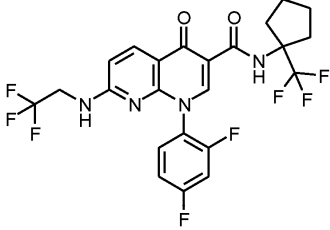
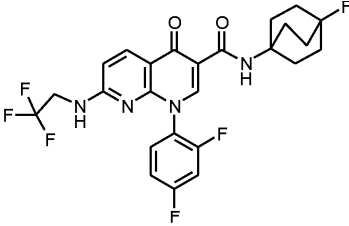
По аналогии с Примером 90 получили указанные в табл. 11 примеры соединений, в которых соединение из Примера 47А, соответственно соединение из Примера 55А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого Примера.

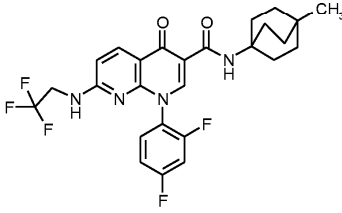
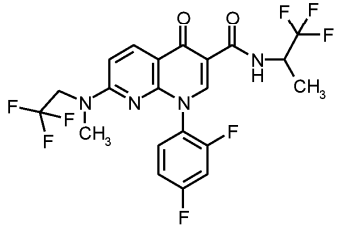
Таблица 11

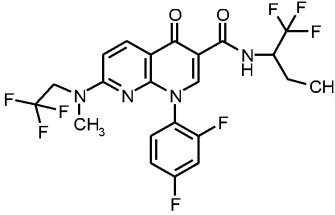
При мер		Аналитические данные
91	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(3-фтор-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 551.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:</p> <p>0.009 (2.02), 0.078 (0.26), 1.250 (0.62), 1.268 (1.29), 1.286 (0.65), 1.576 (16.00), 1.631 (0.40), 1.891 (0.69), 1.940 (0.58), 2.053 (2.80), 2.083 (0.82), 2.132 (0.59), 2.376 (1.07), 2.894 (0.75), 2.966 (0.89), 3.798 (0.25), 3.820 (0.77), 3.837 (0.87), 3.842 (0.82), 3.859 (0.79), 3.881 (0.25), 4.104 (0.18), 4.122 (0.52), 4.140 (0.53), 4.158 (0.17), 5.245 (0.48), 6.600 (1.56), 6.622 (1.58), 7.006 (0.15), 7.024 (0.24), 7.031 (0.41), 7.044 (0.67), 7.051 (0.65), 7.063 (0.74), 7.070 (0.59), 7.076 (0.40), 7.081 (0.37), 7.351 (0.32), 7.365 (0.37), 7.372 (0.42), 7.385 (0.42), 7.394 (0.30), 7.408 (0.24), 7.529 (0.15), 8.465 (1.55), 8.487 (1.50), 8.674 (2.56), 9.991 (0.80).</p>

92	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(3,5-дифтор-трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(33 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.13</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 569.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.90), -0.009 (7.71), 0.007 (7.47), 0.145 (0.97), 1.156 (2.58), 1.174 (5.20), 1.192 (2.65), 1.804 (9.58), 1.902 (6.37), 1.987 (9.51), 2.072 (1.78), 2.112 (1.99), 2.171 (3.19), 2.327 (3.45), 2.448 (1.58), 2.669 (1.05), 2.709 (1.19), 3.161 (15.44), 3.174 (16.00), 3.842 (1.60), 4.020 (2.24), 4.038 (2.24), 4.062 (1.58), 4.075 (4.33), 4.088 (4.28), 4.101 (1.51), 6.795 (2.89), 6.818 (3.02), 7.305 (1.19), 7.326 (2.31), 7.347 (1.31), 7.532 (1.36), 7.538 (1.51), 7.561 (2.24), 7.580 (1.53), 7.586 (1.51), 7.759 (1.41), 7.774 (1.65), 7.781 (2.82), 7.796 (2.84), 7.817 (1.41), 8.279 (6.13), 8.301 (5.84), 8.419 (1.26), 8.551 (13.67), 10.210 (6.91).</p>
93	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(45 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.09</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 495.1</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.87), 0.016 (0.49), 0.017 (0.80), 1.251 (0.34), 1.269 (0.71), 1.287 (0.37), 1.451 (2.80), 1.468 (2.83), 1.566 (16.00), 2.054 (1.26), 2.630 (0.83), 2.634 (0.30), 2.637 (0.20), 3.818 (0.41), 3.827 (0.36), 3.835 (0.40), 3.842 (0.52), 3.849 (0.38), 3.857 (0.36), 3.866 (0.41), 4.122 (0.27), 4.140 (0.27), 4.918 (0.24), 4.937 (0.24), 5.265 (0.36), 6.621 (1.63), 6.643 (1.66), 7.042 (0.21), 7.049 (0.33), 7.065 (0.67), 7.068 (0.60), 7.084 (0.69), 7.093 (0.41), 7.102 (0.30), 7.259 (0.24), 7.261 (0.42), 7.276 (0.51), 7.280 (0.23), 7.382 (0.30), 7.401 (0.29), 8.479 (1.56), 8.501 (1.52), 8.722 (1.17), 10.364 (0.37), 10.388 (0.36).</p>

94	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(45 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.10</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 509.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (7.83), 0.007 (6.82), 0.945 (7.20), 0.963 (16.00), 0.982 (7.83), 1.617 (1.49), 1.624 (1.37), 1.634 (1.79), 1.643 (1.63), 1.652 (1.56), 1.659 (1.75), 1.678 (1.35), 1.850 (1.25), 1.860 (1.49), 1.868 (1.53), 1.878 (1.70), 1.885 (1.49), 1.895 (1.30), 1.903 (1.13), 2.523 (2.31), 3.851 (1.98), 3.869 (1.96), 3.892 (1.42), 4.735 (1.44), 4.754 (1.37), 6.819 (3.40), 6.841 (3.45), 7.306 (1.39), 7.328 (2.81), 7.345 (1.53), 7.534 (1.56), 7.542 (1.63), 7.560 (2.64), 7.565 (2.69), 7.583 (1.68), 7.590 (1.63), 7.796 (1.86), 7.805 (1.86), 7.819 (1.84), 8.300 (7.29), 8.322 (6.91), 8.467 (1.63), 8.655 (6.11), 8.662 (5.52), 10.426 (4.88), 10.450 (4.72).</p>
95	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-<i>N</i>-[1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(54 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.25</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 537.1</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.002 (1.21), 0.018 (0.98), 0.957 (3.49), 0.973 (3.84), 0.984 (6.39), 1.001 (6.32), 1.251 (0.59), 1.269 (1.24), 1.287 (0.60), 1.559 (16.00), 1.609 (0.40), 1.617 (0.79), 1.625 (0.46), 1.643 (0.60), 1.708 (0.56), 1.718 (0.76), 1.736 (0.61), 1.746 (1.03), 1.752 (0.70), 1.775 (0.71), 1.797 (0.39), 2.054 (2.17), 3.818 (0.79), 3.831 (0.85), 3.835 (0.89), 3.841 (0.82), 3.848 (0.86), 3.853 (0.88), 3.857 (0.85), 3.870 (0.78), 4.123 (0.47), 4.141 (0.46), 4.892 (0.42), 4.897 (0.39), 4.917 (0.43), 5.210 (0.48), 5.226 (0.89), 5.242 (0.47), 6.619 (3.06), 6.641 (3.12), 7.044 (0.47), 7.063 (1.28), 7.082 (1.15), 7.369 (0.62), 7.383 (0.69), 7.390 (0.77), 7.404 (0.80), 7.411 (0.52), 7.426 (0.42), 8.478 (2.53), 8.500 (2.48), 8.735 (3.20), 10.235 (0.79), 10.259 (0.78).</p>

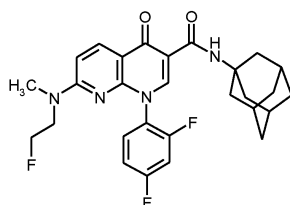
96	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-<i>N</i>-[1-(трифторметил)циклопентил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(50 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.21</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 535.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (2.42), 0.007 (1.94), 1.174 (2.34), 1.731 (3.38), 1.749 (4.42), 1.773 (4.61), 1.790 (3.12), 1.987 (4.41), 2.026 (2.74), 2.044 (3.04), 2.061 (3.19), 2.350 (1.72), 2.365 (2.67), 2.384 (2.86), 2.418 (1.36), 3.823 (1.37), 3.847 (1.84), 3.867 (1.87), 6.807 (3.27), 6.829 (3.31), 7.299 (1.38), 7.304 (1.50), 7.321 (2.76), 7.326 (2.90), 7.342 (1.55), 7.347 (1.55), 7.532 (1.76), 7.539 (1.85), 7.557 (2.72), 7.561 (2.71), 7.580 (1.80), 7.587 (1.75), 7.762 (1.74), 7.777 (2.08), 7.784 (3.42), 7.799 (3.34), 7.805 (1.86), 7.820 (1.63), 8.293 (6.84), 8.315 (6.47), 8.454 (1.57), 8.604 (16.00), 10.523 (9.58).</p>
97	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(4-фторбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(59 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 525.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.010 (3.66), 0.079 (0.26), 1.233 (0.17), 1.251 (0.35), 1.269 (0.74), 1.287 (0.37), 1.566 (16.00), 1.939 (0.49), 1.953 (0.93), 1.969 (0.95), 1.980 (1.01), 1.993 (0.63), 2.054 (1.38), 2.234 (1.14), 2.246 (0.89), 2.255 (1.03), 2.274 (0.83), 3.811 (0.21), 3.816 (0.49), 3.833 (0.54), 3.838 (0.50), 3.855 (0.48), 4.123 (0.29), 4.140 (0.29), 5.205 (0.26), 6.594 (1.02), 6.616 (1.03), 7.031 (0.24), 7.045 (0.44), 7.051 (0.41), 7.055 (0.26), 7.065 (0.43), 7.070 (0.38), 7.076 (0.25), 7.082 (0.21), 7.344 (0.20), 7.358 (0.22), 7.365 (0.25), 7.378 (0.26), 7.387 (0.19), 8.454 (0.99), 8.476 (0.95), 8.657 (1.56), 9.864 (0.47).</p>

98	<p>1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(4-метил-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(56 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.28</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 521.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:          0.001 (0.28), 0.017 (0.22), 0.816 (1.69), 1.507 (0.44), 1.527 (0.51), 1.547 (0.58), 1.564 (16.00), 2.021 (0.50), 2.041 (0.48), 2.061 (0.42), 3.816 (0.20), 3.832 (0.22), 3.838 (0.20), 3.855 (0.20), 5.174 (0.10), 6.582 (0.44), 6.604 (0.46), 7.006 (0.11), 7.023 (0.10), 7.037 (0.19), 7.044 (0.18), 7.056 (0.19), 7.062 (0.16), 7.342 (0.09), 7.363 (0.11), 7.376 (0.12), 7.399 (0.08), 7.529 (0.10), 8.464 (0.43), 8.486 (0.42), 8.674 (0.69), 9.766 (0.19).</p>
99	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[метил-(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Примера 55А и 1,1,1-трифторпропан-2-амин (колич.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.18</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 509.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]:          1.168 (1.57), 1.232 (1.49), 1.269 (1.09), 1.368 (15.88), 1.385 (16.00), 3.094 (6.92), 4.238 (0.99), 4.872 (1.17), 4.892 (1.82), 4.911 (1.83), 4.930 (1.13), 7.099 (1.62), 7.120 (1.64), 7.306 (1.51), 7.311 (1.61), 7.328 (2.88), 7.333 (3.00), 7.349 (1.64), 7.354 (1.69), 7.547 (1.45), 7.570 (2.64), 7.595 (1.43), 7.777 (1.34), 7.792 (1.49), 7.800 (1.54), 7.808 (1.57), 7.823 (1.38), 8.408 (4.61), 8.431 (4.41), 8.692 (6.39), 8.700 (5.51), 10.428 (2.96), 10.451 (2.92).</p>

100	<p>рац-1-(2,4-дифторфенил)-7-[метил-(2,2,2-трифторэтил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(100 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): Rt = 1.22 мин          МС (ESpos): m/z = 523.2 [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.009 (6.06), 0.007 (4.96), 0.950 (7.55), 0.968 (16.00), 0.987 (7.84), 1.168 (1.87), 1.233 (1.40), 1.269 (1.13), 1.604 (1.17), 1.622 (1.56), 1.630 (1.41), 1.639 (1.87), 1.648 (1.62), 1.657 (1.61), 1.665 (1.81), 1.683 (1.39), 1.854 (1.34), 1.864 (1.54), 1.873 (1.55), 1.883 (1.71), 1.889 (1.50), 1.899 (1.34), 1.908 (1.20), 1.918 (0.98), 2.327 (0.87), 2.365 (1.13), 2.523 (1.71), 2.669 (0.82), 2.709 (1.03), 3.094 (5.27), 4.232 (0.96), 4.718 (0.86), 4.742 (1.43), 4.762 (1.30), 7.102 (1.57), 7.123 (1.59), 7.312 (1.54), 7.333 (2.90), 7.349 (1.59), 7.543 (1.60), 7.550 (1.63), 7.568 (2.65), 7.592 (1.70), 7.598 (1.57), 7.803 (1.81), 7.813 (1.79), 7.827 (1.76), 8.418 (4.92), 8.440 (4.73), 8.699 (6.82), 8.707 (6.06), 10.377 (4.66), 10.401 (4.47).</p>
-----	---	--

Пример 101.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



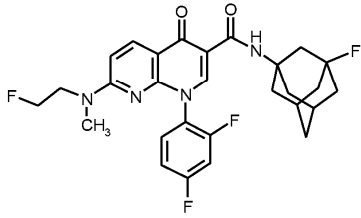
Взяли 100 мг (0.27 ммоль) соединения из Примера 42А в 3 мл ДМФ, добавили 121 мг (0.32 ммоль) НАТУ, а также 110 мг (0.85 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 56 мг (0.37 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 46 мг (34% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.38 мин; m/z = 511.3 [M+H]<sup>+</sup>.

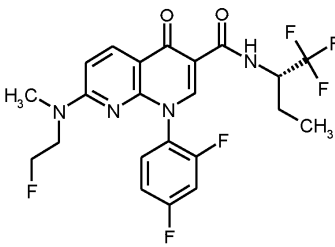
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.013 (1.34), 0.003 (1.24), 1.229 (0.37), 1.667 (7.41), 1.983 (0.28), 2.052 (16.00), 2.322 (0.18), 2.664 (0.20), 3.021 (0.65), 3.157 (1.10), 3.170 (1.12), 3.612 (0.28), 4.069 (0.29), 4.082 (0.29), 4.328 (0.22), 4.438 (0.22), 5.749 (0.29), 6.938 (0.82), 6.961 (0.82), 7.291 (0.38), 7.295 (0.41), 7.311 (0.76), 7.316 (0.78), 7.331 (0.42), 7.337 (0.42), 7.536 (0.48), 7.543 (0.50), 7.562 (0.74), 7.566 (0.74), 7.585 (0.49), 7.592 (0.47), 7.761 (0.47), 7.776 (0.58), 7.783 (0.93), 7.798 (0.91), 7.804 (0.52), 7.819 (0.43), 8.279 (1.06), 8.302 (1.01), 8.495 (4.56), 9.916 (2.39).

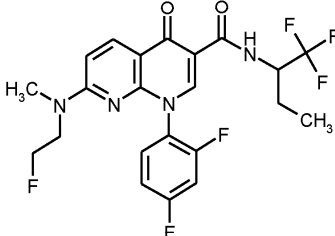
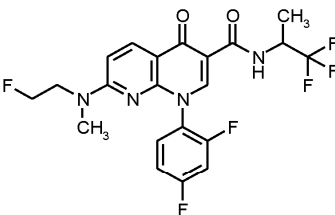
По аналогии с Примером 101 получили указанные в табл. 12 примеры соединений, в которых соединение из Примера 42А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

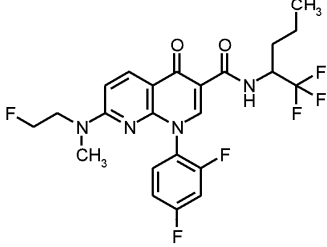
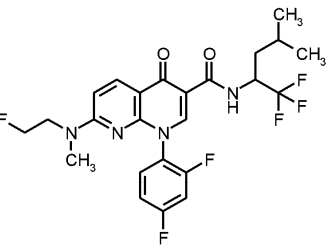
Таблица 12

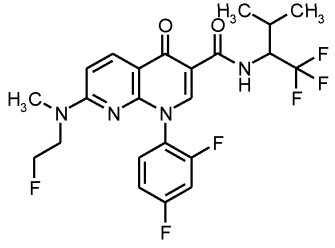
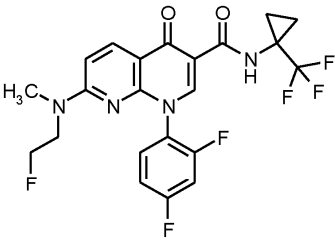
При мер		Аналитические данные
102	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-<i>N</i>-(3-фтортрицикло-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(90 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 529.3 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]:</p> <p>0.017 (0.33), 0.078 (0.23), 1.043 (1.05), 1.059 (1.12), 1.232 (0.17), 1.581 (16.00), 1.632 (0.29), 1.890 (0.44), 1.948 (0.36), 2.051 (0.26), 2.081 (0.54), 2.137 (0.36), 2.380 (0.77), 2.450 (0.14), 2.794 (0.14), 2.893 (0.23), 2.965 (0.30), 3.136 (1.37), 3.607 (0.16), 4.304 (0.19), 4.421 (0.19), 6.695 (0.88), 6.718 (0.90), 7.006 (0.36), 7.027 (0.73), 7.047 (0.71), 7.066 (0.19), 7.333 (0.20), 7.347 (0.23), 7.355 (0.27), 7.369 (0.27), 7.529 (0.15), 8.453 (0.81), 8.476 (0.78), 8.636 (1.49), 10.081 (0.46).</p>

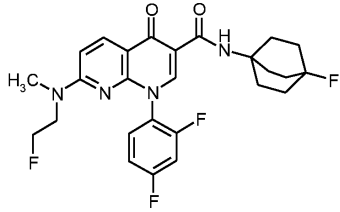
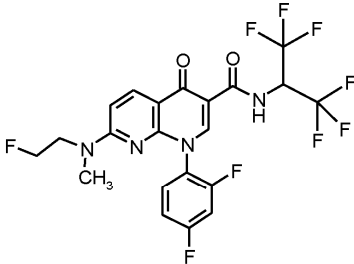


103	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 2.81</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 487.0</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.09), -0.047 (1.29), -0.039 (1.70), -0.036 (1.79), -0.034 (1.99), -0.031 (2.08), -0.029 (2.31), -0.027 (2.43), -0.024 (2.68), -0.022 (2.95), -0.019 (3.40), -0.017 (3.89), -0.014 (4.70), -0.012 (5.89), -0.009 (12.50), -0.007 (10.42), 0.004 (3.50), 0.006 (2.85), 0.007 (6.27), 0.009 (1.14), 0.146 (0.86), 0.948 (7.98), 0.966 (16.00), 0.985 (7.56), 1.146 (0.53), 1.169 (1.42), 1.243 (0.90), 1.598 (1.25), 1.617 (1.59), 1.624 (1.49), 1.633 (1.96), 1.642 (1.69), 1.652 (1.62), 1.659 (1.78), 1.677 (1.33), 1.851 (1.53), 1.860 (1.67), 1.869 (1.65), 1.879 (1.82), 1.885 (1.52), 1.895 (1.39), 1.904 (1.20), 1.913 (1.01), 2.322 (0.87), 2.327 (1.15), 2.332 (0.91), 2.366 (1.73), 2.403 (0.53), 2.416 (0.72), 2.424 (0.89), 2.518 (4.50), 2.521 (4.24), 2.665 (0.61), 2.669 (0.87), 2.674 (0.60), 2.709 (1.31), 3.040 (1.83), 3.324 (1.08), 3.327 (0.74), 3.624 (1.00), 4.334 (0.70), 4.424 (0.70), 4.710 (0.98), 4.726 (1.44), 4.749 (1.41), 6.984 (2.44), 7.007 (2.46), 7.304 (1.49), 7.326 (2.78), 7.342 (1.53), 7.347 (1.53), 7.547 (1.66), 7.554 (1.78), 7.573 (2.58), 7.576 (2.63), 7.595 (1.85), 7.602 (1.70), 7.808 (1.96), 7.816 (1.71), 7.823 (1.76), 7.830 (1.89), 8.309 (3.08), 8.331 (3.03), 8.641 (5.53), 8.647 (5.09), 10.458 (4.33), 10.482 (4.24).</p>
-----	--	---

<p><b>104</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(70 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 2.80</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 487.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.38), -0.009 (11.87), 0.007 (11.12), 0.146 (1.29), 0.948 (7.35), 0.966 (16.00), 0.985 (7.63), 1.148 (0.57), 1.169 (1.25), 1.259 (0.90), 1.599 (1.06), 1.617 (1.43), 1.624 (1.37), 1.633 (1.78), 1.642 (1.54), 1.651 (1.62), 1.659 (1.74), 1.677 (1.47), 1.850 (1.25), 1.860 (1.53), 1.868 (1.43), 1.879 (1.72), 1.894 (1.21), 1.914 (1.00), 2.327 (1.59), 2.331 (1.26), 2.365 (2.15), 2.669 (1.51), 2.709 (1.91), 3.034 (1.72), 3.622 (1.03), 4.346 (0.78), 4.427 (0.72), 4.731 (1.51), 4.754 (1.38), 6.984 (2.40), 7.008 (2.40), 7.305 (1.50), 7.320 (2.79), 7.340 (1.60), 7.547 (1.68), 7.554 (1.91), 7.573 (2.75), 7.595 (1.78), 7.602 (1.60), 7.808 (1.96), 7.830 (1.90), 8.309 (3.31), 8.331 (3.10), 8.641 (6.21), 8.647 (5.57), 10.458 (4.46), 10.482 (4.09).</p>
<p><b>105</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка.</p> <p>(72 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 2.71</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 473.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.75), -0.009 (9.82), 0.007 (6.09), 0.146 (0.75), 1.169 (1.04), 1.242 (1.12), 1.259 (1.01), 1.272 (0.81), 1.322 (0.61), 1.339 (0.97), 1.363 (16.00), 1.381 (15.67), 2.322 (0.61), 2.327 (0.85), 2.331 (0.61), 2.365 (1.09), 2.665 (0.64), 2.669 (0.83), 2.674 (0.59), 2.709 (1.06), 2.890 (0.61), 3.037 (1.81), 3.632 (0.98), 4.338 (0.71), 4.435 (0.72), 4.863 (1.19), 4.883 (1.81), 4.904 (1.75), 4.923 (1.05), 6.982 (2.40), 7.005 (2.44), 7.300 (1.48), 7.304 (1.57), 7.321 (2.73), 7.326 (2.74), 7.343 (1.50), 7.347 (1.52), 7.547 (1.47), 7.554 (1.57), 7.573 (2.53), 7.595 (1.57), 7.602 (1.39), 7.781 (1.24), 7.796 (1.44), 7.804 (1.47), 7.812 (1.50), 7.827 (1.27), 8.300 (3.07), 8.323 (2.86), 8.634 (5.56), 8.639 (4.62), 10.509 (2.89), 10.532 (2.72).</p>

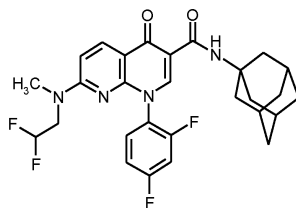
106	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка.</p> <p>(83 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 2): <math>R_t = 2.93</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 501.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (3.94), 0.007 (3.37), 0.881 (0.92), 0.893 (7.30), 0.912 (16.00), 0.930 (8.22), 1.168 (1.40), 1.243 (1.28), 1.259 (1.19), 1.273 (1.01), 1.298 (0.80), 1.316 (1.26), 1.322 (1.31), 1.338 (1.79), 1.353 (1.95), 1.371 (1.81), 1.389 (1.27), 1.409 (1.09), 1.430 (1.25), 1.442 (1.60), 1.462 (1.43), 1.594 (0.71), 1.606 (0.76), 1.621 (1.05), 1.628 (1.78), 1.640 (1.35), 1.654 (1.83), 1.667 (1.25), 1.677 (0.98), 1.690 (0.77), 1.739 (1.00), 1.748 (1.15), 1.765 (1.62), 1.772 (1.74), 1.780 (1.38), 1.790 (1.48), 1.796 (1.09), 2.523 (0.94), 2.890 (0.90), 3.040 (1.77), 3.616 (0.94), 3.626 (0.96), 4.324 (0.71), 4.443 (0.69), 4.773 (0.86), 4.792 (1.43), 4.816 (1.45), 4.834 (0.81), 6.983 (2.47), 7.006 (2.53), 7.298 (1.43), 7.302 (1.51), 7.319 (2.85), 7.324 (2.87), 7.340 (1.55), 7.345 (1.59), 7.545 (1.73), 7.551 (1.83), 7.570 (2.71), 7.574 (2.69), 7.593 (1.86), 7.600 (1.73), 7.790 (1.08), 7.810 (2.21), 7.828 (2.23), 7.847 (0.94), 8.305 (3.19), 8.327 (3.09), 8.641 (6.69), 10.453 (4.58), 10.477 (4.39).</p>
107	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка.</p> <p>(80 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 3.04</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 515.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (6.42), 0.007 (4.09), 0.883 (13.44), 0.895 (14.22), 0.941 (15.51), 0.956 (16.00), 1.168 (2.55), 1.562 (3.80), 1.589 (3.13), 1.644 (4.16), 1.671 (5.56), 1.698 (2.43), 2.365 (0.82), 2.669 (0.70), 2.709 (0.89), 3.040 (2.45), 3.617 (1.28), 4.438 (0.95), 4.816 (1.94), 6.982 (3.12), 7.005 (3.15), 7.301 (2.00), 7.322 (3.69), 7.338 (1.98), 7.542 (2.15), 7.549 (2.23), 7.568 (3.47), 7.591 (2.21), 7.597 (2.11), 7.794 (1.99), 7.816 (3.88), 7.831 (3.84), 7.853 (1.76), 8.302 (4.18), 8.324 (4.00), 8.648 (13.72), 10.450 (5.71), 10.474 (5.53).</p>

<p><b>108</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка. (99 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 501.3 [M+H]^+</math> <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: - 0.000 (0.10), 0.016 (0.10), 0.077 (0.05), 1.061 (0.15), 1.079 (0.15), 1.136 (0.13), 1.153 (0.13), 1.587 (16.00), 2.285 (0.01), 2.302 (0.02), 2.312 (0.02), 2.329 (0.01), 2.450 (0.03), 2.794 (0.03), 2.892 (0.13), 2.965 (0.16), 3.144 (0.11), 3.612 (0.01), 3.641 (0.01), 4.309 (0.02), 4.419 (0.02), 4.783 (0.02), 4.806 (0.01), 6.711 (0.09), 6.734 (0.09), 7.006 (0.04), 7.022 (0.02), 7.043 (0.05), 7.063 (0.05), 7.085 (0.01), 7.352 (0.02), 7.366 (0.02), 7.374 (0.03), 7.387 (0.03), 7.394 (0.02), 7.409 (0.01), 7.529 (0.04), 8.025 (0.02), 8.490 (0.08), 8.513 (0.07), 8.697 (0.13), 10.550 (0.02), 10.575 (0.02).</p>
<p><b>109</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)-(метил)амино]-4-оксо-N-[1-(трифторметил)циклопропил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка. (75 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.11</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 485.3 [M+H]^+</math> <math>^1H</math>-NMR (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.18), 0.017 (0.17), 0.078 (0.11), 1.223 (0.13), 1.237 (0.14), 1.267 (0.05), 1.355 (0.04), 1.371 (0.06), 1.392 (0.32), 1.417 (0.04), 1.573 (16.00), 2.449 (0.06), 2.794 (0.06), 2.893 (0.04), 2.965 (0.05), 3.140 (0.36), 3.607 (0.05), 3.620 (0.05), 3.633 (0.05), 4.307 (0.06), 4.419 (0.06), 6.705 (0.26), 6.728 (0.27), 7.006 (0.08), 7.016 (0.07), 7.030 (0.07), 7.039 (0.18), 7.048 (0.04), 7.059 (0.19), 7.080 (0.06), 7.339 (0.06), 7.353 (0.07), 7.361 (0.09), 7.375 (0.09), 7.528 (0.06), 8.449 (0.23), 8.472 (0.22), 8.673 (0.43), 10.596 (0.15).</p>

110	<p>1-(2,4-дифторфенил)-N-(4-фторбифцикло[2.2.2]окт-1-ил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Обработка: добавление воды / 1 М водн. соляной кислоты и отфильтровывание осадка. (88 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.18</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 503.3</math> <math>[M+H]^+</math> <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.000 (0.20), 0.017 (0.21), 0.078 (0.12), 1.041 (0.05), 1.576 (16.00), 1.937 (0.17), 1.952 (0.31), 1.967 (0.31), 1.978 (0.34), 1.992 (0.22), 2.235 (0.38), 2.246 (0.30), 2.257 (0.35), 2.276 (0.29), 2.450 (0.07), 2.602 (0.03), 2.635 (0.12), 2.639 (0.07), 2.641 (0.05), 2.644 (0.05), 2.794 (0.06), 2.965 (0.03), 3.132 (0.41), 3.565 (0.04), 3.602 (0.05), 3.613 (0.05), 3.627 (0.04), 3.667 (0.04), 4.298 (0.06), 4.415 (0.06), 6.690 (0.33), 6.713 (0.33), 6.998 (0.05), 7.006 (0.14), 7.018 (0.07), 7.026 (0.24), 7.034 (0.05), 7.046 (0.25), 7.053 (0.08), 7.066 (0.06), 7.075 (0.04), 7.256 (0.06), 7.260 (0.13), 7.281 (0.08), 7.290 (0.04), 7.294 (0.03), 7.325 (0.07), 7.339 (0.08), 7.347 (0.10), 7.361 (0.09), 7.382 (0.05), 7.529 (0.08), 8.439 (0.32), 8.462 (0.30), 8.618 (0.60), 9.956 (0.16).</p>
111	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(2-фторэтил)(метил)амино]-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(17 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.23</math> мин МС (ESpos): <math>m/z = 527.1</math> <math>[M+H]^+</math> <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.002 (0.57), 0.018 (0.49), 0.079 (0.13), 1.557 (16.00), 2.450 (0.09), 2.794 (0.09), 3.151 (0.37), 3.613 (0.07), 3.648 (0.07), 4.305 (0.07), 4.432 (0.06), 5.309 (0.16), 5.568 (0.07), 5.586 (0.08), 5.593 (0.07), 5.603 (0.06), 5.611 (0.09), 5.628 (0.07), 6.733 (0.46), 6.756 (0.47), 7.006 (0.13), 7.032 (0.08), 7.039 (0.11), 7.053 (0.09), 7.060 (0.30), 7.081 (0.32), 7.088 (0.10), 7.100 (0.08), 7.357 (0.09), 7.372 (0.11), 7.379 (0.13), 7.394 (0.13), 7.529 (0.14), 8.481 (0.36), 8.503 (0.35), 8.689 (0.72), 11.267 (0.13), 11.293 (0.12).</p>

Пример 112.

7-[(2,2-Дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 278 мг (0.7 ммоль) соединения из Примера 48А в 7.9 мл ДМФ, добавили 321 мг (0.84 ммоль) НАТУ, а также 291 мг (2.3 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 149 мг (1.0 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 1 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 65 мг (18% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

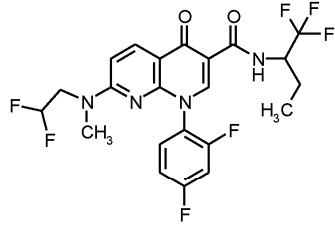
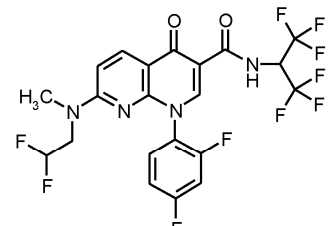
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.35$  мин;  $m/z = 529.2$   $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.669 (7.89), 1.946 (0.40), 1.983 (0.31), 2.055 (16.00), 3.077 (0.90), 3.157 (2.88), 3.170 (2.96), 3.725 (0.36), 4.056 (0.31), 4.069 (0.86), 4.082 (0.84), 4.095 (0.30), 6.993 (0.69), 7.016 (0.72), 7.297 (0.40), 7.319 (0.79), 7.336 (0.55), 7.540 (0.45), 7.547 (0.47), 7.569 (0.76), 7.589 (0.47), 7.595 (0.45), 7.770 (0.42), 7.786 (0.53), 7.792 (0.85), 7.807 (0.85), 7.814 (0.51), 7.829 (0.39), 8.339 (1.00), 8.361 (0.98), 8.531 (3.55), 9.880 (2.28).

По аналогии с Примером 112 получили указанные в табл. 13 примеры соединений, в которых соединение из Примера 48А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

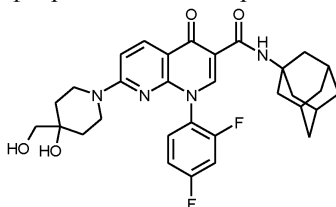
Таблица 13

При мер	Аналитические данные
<p>113</p> <p><i>рац</i>-7-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>(6 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.15</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 491.3</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.120 (1.57), -0.007 (16.00), 0.006 (12.71), 0.116 (1.53), 1.235 (0.81), 1.368 (14.07), 1.382 (14.02), 2.361 (1.27), 2.635 (1.20), 3.101 (1.58), 3.725 (0.75), 4.890 (1.59), 4.907 (1.60), 5.753 (2.66), 7.038 (1.51), 7.311 (1.38), 7.328 (2.64), 7.340 (1.37), 7.559 (1.33), 7.577 (2.44), 7.597 (1.28), 7.790 (1.10), 7.802 (1.56), 7.820 (1.63), 7.833 (1.19), 8.362 (2.37), 8.380 (2.31), 8.672 (5.13), 8.679 (4.44), 10.466 (2.23), 10.483 (2.24).</p>

114	<p><i>рац</i>-7-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(92 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 505.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (9.63), 0.007 (5.71), 0.949 (7.95), 0.968 (16.00), 0.986 (7.83), 1.168 (1.61), 1.233 (1.29), 1.602 (1.28), 1.620 (1.68), 1.627 (1.58), 1.637 (1.99), 1.645 (1.79), 1.655 (1.61), 1.662 (1.90), 1.680 (1.38), 1.853 (1.46), 1.862 (1.53), 1.871 (1.72), 1.881 (1.90), 1.897 (1.44), 1.907 (1.21), 1.916 (1.03), 2.327 (1.14), 2.365 (1.46), 2.669 (0.91), 2.709 (1.20), 2.730 (1.72), 2.890 (2.25), 3.091 (5.58), 3.217 (0.83), 3.709 (1.38), 4.739 (1.64), 4.754 (1.48), 7.038 (2.31), 7.060 (2.27), 7.307 (1.80), 7.328 (3.19), 7.344 (1.75), 7.550 (1.92), 7.556 (2.06), 7.576 (3.05), 7.598 (1.88), 7.605 (1.79), 7.792 (1.12), 7.814 (2.41), 7.837 (2.18), 8.368 (3.55), 8.390 (3.37), 8.680 (6.43), 8.686 (5.75), 10.412 (4.34), 10.436 (4.22).</p>
115	<p>7-[(2,2-дифторэтил)(метил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(17 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 545.0</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.269 (0.10), 1.557 (16.00), 2.054 (0.15), 3.190 (1.17), 3.597 (0.09), 3.667 (0.09), 5.611 (0.17), 6.766 (0.51), 6.789 (0.52), 7.065 (0.14), 7.083 (0.36), 7.102 (0.33), 7.120 (0.12), 7.350 (0.12), 7.371 (0.15), 7.385 (0.17), 8.536 (0.49), 8.558 (0.47), 8.723 (0.89), 11.191 (0.17), 11.215 (0.18).</p>

Пример 116.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-*N*-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



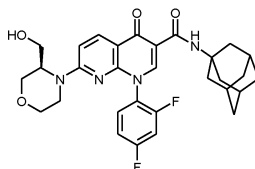
Взяли 30 мг (0.07 ммоль) соединения из Примера 58А в 0.8 мл ДМФ, добавили 32 мг (0.08 ммоль) НАТУ, а также 29 мг (0.22 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 15 мг (0.1 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 6 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин;  $m/z = 565.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.51), -0.009 (4.42), 0.007 (3.91), 0.146 (0.50), 1.146 (0.38), 1.234 (0.81), 1.322 (0.81), 1.450 (0.78), 1.670 (7.49), 2.055 (16.00), 2.327 (0.82), 2.365 (1.03), 2.669 (0.87), 2.709 (1.05), 3.083 (0.65), 3.136 (2.56), 3.150 (2.63), 3.899 (0.89), 4.287 (2.59), 4.550 (1.22), 5.753 (5.06), 7.062 (1.93), 7.085 (1.95), 7.302 (0.43), 7.324 (0.82), 7.348 (0.44), 7.553 (0.53), 7.576 (0.76), 7.595 (0.52), 7.602 (0.53), 7.760 (0.50), 7.781 (1.00), 7.796 (1.00), 7.818 (0.47), 8.225 (2.67), 8.248 (2.48), 8.468 (5.33), 9.938 (2.87).

Пример 117.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



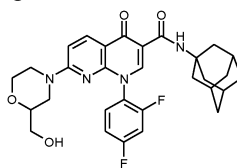
Взяли 117 мг (0.28 ммоль) соединения из Примера 53А в 3.2 мл ДМФ, добавили 128 мг (0.34 ммоль) НАТУ, а также 116 мг (0.9 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 60 мг (0.4 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 24 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.18$  мин;  $m/z = 551.2$  [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 0.001 (0.73), 0.017 (0.73), 1.233 (2.05), 1.430 (0.33), 1.562 (16.00), 1.693 (0.38), 1.724 (1.25), 1.745 (1.30), 1.775 (0.35), 2.120 (1.10), 2.180 (3.88), 3.262 (0.20), 3.537 (0.28), 3.564 (0.26), 3.594 (0.26), 3.780 (0.43), 3.949 (0.23), 4.028 (0.38), 4.059 (0.53), 5.309 (0.70), 6.568 (0.24), 6.764 (0.32), 6.787 (0.33), 7.006 (0.26), 7.040 (0.58), 7.060 (0.66), 7.078 (0.27), 7.375 (0.24), 7.529 (0.23), 8.470 (1.03), 8.493 (0.99), 8.650 (0.95), 9.856 (0.49).

Пример 118.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-7-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



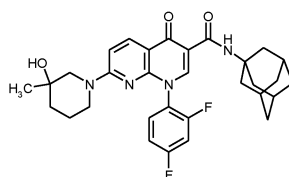
Взяли 60 мг (0.14 ммоль) соединения из Примера 51А в 1.6 мл ДМФ, добавили 66 мг (0.17 ммоль) НАТУ, а также 60 мг (0.46 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 30 мг (0.2 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 28 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.18$  мин;  $m/z = 551.2$  [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: -0.139 (0.05), 0.002 (0.46), 0.018 (0.36), 0.079 (0.09), 0.156 (0.04), 1.233 (0.14), 1.251 (0.34), 1.269 (0.70), 1.287 (0.34), 1.560 (16.00), 1.693 (0.12), 1.724 (0.41), 1.745 (0.42), 1.776 (0.12), 1.830 (0.08), 2.054 (1.26), 2.121 (0.37), 2.181 (1.27), 2.450 (0.04), 2.865 (0.05), 2.886 (0.05), 3.003 (0.05), 3.037 (0.05), 3.568 (0.12), 3.580 (0.12), 3.595 (0.15), 3.609 (0.15), 3.624 (0.10), 3.651 (0.07), 3.907 (0.10), 3.941 (0.14), 3.957 (0.14), 3.986 (0.13), 4.105 (0.10), 4.123 (0.29), 4.140 (0.28), 4.159 (0.09), 6.746 (0.31), 6.769 (0.32), 7.006 (0.14), 7.031 (0.21), 7.051 (0.21), 7.069 (0.07), 7.349 (0.08), 7.364 (0.08), 7.371 (0.11), 7.384 (0.10), 7.392 (0.06), 7.406 (0.05), 7.529 (0.10), 8.469 (0.34), 8.492 (0.33), 8.659 (0.60), 9.865 (0.20).

Пример 119.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 100 мг (0.23 ммоль) соединения из Примера 54А в 2.6 мл ДМФ, добавили 103 мг (0.3 ммоль) НАТУ, а также 94 мг (0.73 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 48 мг (0.32 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем 1 М водн. соляной кислоты



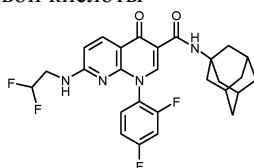
довели до уровня pH 7 и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили ПО мг (88% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.28$  мин;  $m/z = 549.4$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (1.67), 0.007 (1.02), 0.992 (1.31), 1.017 (1.70), 1.086 (0.32), 1.094 (0.32), 1.104 (0.31), 1.146 (0.33), 1.168 (1.13), 1.236 (0.84), 1.269 (0.74), 1.521 (1.16), 1.584 (0.75), 1.615 (0.51), 1.669 (7.59), 1.746 (0.53), 1.826 (0.43), 2.053 (16.00), 2.366 (0.23), 2.523 (0.75), 2.689 (0.26), 2.709 (0.23), 2.730 (1.08), 2.890 (1.46), 3.085 (0.20), 3.150 (0.25), 3.228 (0.50), 3.263 (0.70), 3.407 (0.23), 3.615 (0.34), 4.366 (0.89), 4.379 (1.15), 7.021 (1.80), 7.044 (1.80), 7.305 (0.43), 7.324 (0.76), 7.343 (0.41), 7.547 (0.47), 7.554 (0.49), 7.572 (0.73), 7.595 (0.44), 7.602 (0.39), 7.756 (0.31), 7.772 (0.59), 7.793 (0.57), 8.185 (2.02), 8.208 (1.86), 8.453 (4.93), 8.464 (0.25), 9.935 (0.21), 9.957 (2.41).

Пример 120.

7-[(2,2-Дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли 130 мг (0.23 ммоль, чистота 67%) соединения из Примера 49А в 2.6 мл ДМФ, добавили 105 мг (0.28 ммоль) НАТУ, а также 95 мг (0.73 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 49 мг (0.32 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 99 мг (84% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

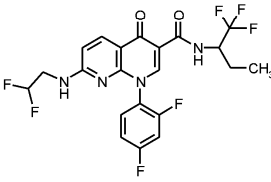
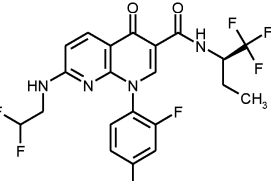
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.28$  мин;  $m/z = 515.3$   $[M+H]^+$ .

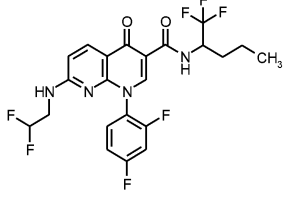
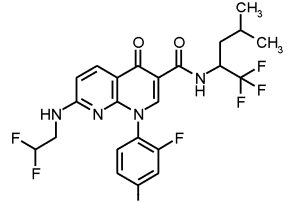
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 0.002 (1.20), 0.018 (1.39), 0.921 (0.24), 0.935 (0.24), 1.557 (16.00), 1.694 (0.36), 1.725 (1.30), 1.746 (1.36), 1.778 (0.36), 2.054 (0.23), 2.122 (1.14), 2.182 (4.00), 3.495 (1.71), 3.507 (1.69), 3.529 (0.20), 3.540 (0.21), 5.195 (0.31), 5.542 (0.21), 5.672 (0.22), 5.683 (0.42), 5.693 (0.20), 5.824 (0.20), 6.561 (1.16), 6.583 (1.18), 7.006 (0.25), 7.033 (0.30), 7.048 (0.53), 7.053 (0.54), 7.067 (0.57), 7.072 (0.46), 7.085 (0.26), 7.259 (0.44), 7.342 (0.24), 7.356 (0.27), 7.363 (0.33), 7.376 (0.36), 7.385 (0.24), 7.398 (0.20), 7.529 (0.25), 8.441 (1.07), 8.463 (1.04), 8.678 (1.99), 9.832 (0.56).

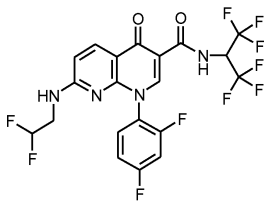
По аналогии с Примером 120 получили указанные в табл. 14 примеры соединений, в которых соединение из Примера 49А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 14

При мер		Аналитические данные
121	rac-7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (90 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.06$ мин МС (ESpos): $m/z = 477.2$ $[M+H]^+$ $^1H$ -NMR (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ [ppm]: 0.017 (1.03), 0.079 (0.26), 1.251 (0.34), 1.269 (0.70), 1.287 (0.39), 1.451 (6.74), 1.469 (6.79), 1.568 (16.00), 2.054 (1.31), 2.451 (0.23), 3.499 (0.63), 3.536 (0.64), 4.122 (0.29), 4.140 (0.28), 4.899 (0.41), 4.918 (0.64), 4.937 (0.63), 4.955 (0.39), 5.279 (1.13), 5.309 (0.61), 5.542 (0.54), 5.673 (0.56), 5.683 (1.08), 5.693 (0.54), 5.824 (0.52), 6.593 (3.50), 6.615 (3.54), 7.006 (0.26), 7.049 (0.54), 7.056 (0.78), 7.075 (2.30), 7.094 (2.15), 7.112 (0.69), 7.377 (0.78), 7.398 (0.72), 7.529 (0.24), 8.444 (3.15), 8.466 (3.09), 8.713 (3.35), 10.386 (0.98), 10.410 (0.97).

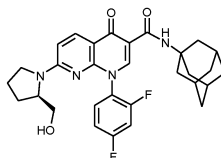
122	<p><i>рац</i>-7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(82 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.11</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 491.2 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:  0.001 (0.67), 0.017 (0.70), 0.079 (0.19),  1.055 (0.55), 1.074 (1.22), 1.092 (0.61),  1.563 (16.00), 1.704 (0.09), 1.723 (0.11),  1.730 (0.10), 1.740 (0.14), 1.748 (0.12),  1.758 (0.12), 1.765 (0.14), 1.784 (0.11),  1.936 (0.09), 1.947 (0.10), 1.954 (0.11),  1.966 (0.11), 1.982 (0.09), 2.449 (0.13),  2.794 (0.14), 3.507 (0.13), 3.538 (0.12),  4.751 (0.11), 4.761 (0.10), 4.769 (0.10),  4.779 (0.11), 5.259 (0.11), 5.272 (0.18),  5.309 (0.26), 5.544 (0.10), 5.674 (0.11),  5.685 (0.21), 5.695 (0.11), 5.825 (0.11),  6.594 (0.73), 6.616 (0.76), 7.006 (0.16),  7.050 (0.10), 7.056 (0.14), 7.076 (0.41),  7.095 (0.35), 7.101 (0.21), 7.113 (0.12),  7.365 (0.12), 7.386 (0.15), 7.400 (0.16),  7.406 (0.12), 7.529 (0.16), 8.450 (0.69),  8.471 (0.67), 8.722 (0.95), 10.309 (0.19),  10.332 (0.19).</p>
123	<p>7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифтор-бутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(57 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.07</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 491.2 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]:  -0.150 (0.74), -0.009 (10.07),  0.007 (5.25), 0.145 (0.82), 0.944 (7.49),  0.963 (16.00), 0.981 (7.84),  1.156 (1.80), 1.174 (3.56), 1.192 (1.78),  1.597 (1.15), 1.615 (1.63),  1.623 (1.41), 1.632 (1.89), 1.641 (1.58),  1.650 (1.56), 1.658 (1.75),  1.676 (1.37), 1.849 (1.38), 1.859 (1.62),  1.867 (1.55), 1.877 (1.76),  1.883 (1.53), 1.894 (1.40), 1.903 (1.14),  1.913 (0.95), 1.987 (6.41),  2.327 (0.95), 2.365 (0.89), 2.558 (0.69),  2.664 (0.75), 2.669 (1.03),  2.709 (0.91), 3.402 (2.56), 4.020 (1.51),  4.038 (1.49), 4.732 (1.51),  4.746 (1.41), 5.640 (0.74), 5.779 (1.39),  5.922 (0.72), 6.782 (4.45),  6.805 (4.51), 7.305 (1.56), 7.327 (2.88),  7.343 (1.55), 7.549 (1.71),  7.556 (1.80), 7.575 (2.74), 7.598 (1.73),  7.604 (1.59), 7.815 (2.18),  7.824 (1.83), 7.829 (1.78), 7.837 (2.02),  8.254 (6.67), 8.276 (6.39),  8.321 (1.84), 8.641 (5.85), 8.646 (5.13),  10.457 (4.94), 10.481 (4.71).</p>

124	<p>7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(71 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.20</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 505.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.005 (1.90), 0.890 (6.75), 0.909 (15.05), 0.927 (7.74), 1.156 (4.23), 1.173 (8.48), 1.191 (4.30), 1.312 (0.96), 1.329 (1.40), 1.348 (1.72), 1.367 (1.56), 1.385 (1.04), 1.404 (0.88), 1.424 (1.11), 1.437 (1.48), 1.457 (1.31), 1.472 (0.74), 1.592 (0.61), 1.604 (0.65), 1.618 (0.92), 1.627 (1.59), 1.639 (1.22), 1.653 (1.70), 1.664 (1.18), 1.676 (0.88), 1.688 (0.67), 1.737 (0.88), 1.746 (1.04), 1.763 (1.53), 1.769 (1.62), 1.779 (1.26), 1.787 (1.38), 1.812 (0.55), 1.987 (16.00), 3.366 (1.27), 3.403 (2.26), 3.438 (1.27), 4.001 (1.31), 4.019 (3.84), 4.037 (3.80), 4.055 (1.25), 4.771 (0.78), 4.790 (1.36), 4.814 (1.37), 4.832 (0.75), 5.638 (0.66), 5.780 (1.31), 5.921 (0.65), 6.781 (4.18), 6.803 (4.27), 7.299 (1.29), 7.303 (1.36), 7.320 (2.62), 7.325 (2.71), 7.341 (1.46), 7.346 (1.44), 7.546 (1.54), 7.553 (1.57), 7.572 (2.53), 7.576 (2.52), 7.594 (1.60), 7.601 (1.51), 7.797 (1.02), 7.817 (2.15), 7.835 (2.14), 7.854 (0.92), 8.250 (6.07), 8.272 (5.87), 8.319 (1.69), 8.640 (6.16), 10.453 (4.66), 10.477 (4.50).</p>
125	<p><i>rac</i>-7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторо-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(96 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 519.1</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.001 (0.59), 0.017 (0.56), 0.954 (2.22), 0.963 (2.28), 0.970 (2.57), 0.984 (4.16), 1.001 (3.93), 1.251 (1.68), 1.269 (3.42), 1.287 (1.71), 1.568 (16.00), 1.616 (0.64), 1.625 (0.38), 1.643 (0.48), 1.708 (0.48), 1.719 (0.63), 1.737 (0.50), 1.747 (0.87), 1.753 (0.56), 1.766 (0.35), 1.775 (0.61), 1.782 (0.64), 1.790 (0.37), 1.799 (0.40), 2.054 (6.64), 3.502 (0.44), 3.538 (0.43), 3.546 (0.42), 3.553 (0.36), 4.104 (0.50), 4.122 (1.47), 4.140 (1.45), 4.158 (0.48), 4.892 (0.37), 4.897 (0.34), 4.916 (0.37), 5.255 (0.47), 5.270 (0.87), 5.285 (0.44), 5.542 (0.38), 5.673 (0.38), 5.683 (0.74), 5.693 (0.38), 5.824 (0.37), 6.592 (2.49), 6.614 (2.55), 7.051 (0.40), 7.071 (1.29), 7.091 (1.19), 7.109 (0.35), 7.364 (0.49), 7.379 (0.56), 7.386 (0.68), 7.400 (0.67), 7.407 (0.44), 7.421 (0.34), 8.442 (2.11), 8.464 (2.05), 8.725 (2.43), 10.256 (0.68), 10.280 (0.67).</p>

126	<p>7-[(2,2-дифторэтил)амино]-1-(2,4-дифторфенил)-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Очистка посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). (70 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.17</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 531.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:  0.002 (1.44), 0.018 (1.22), 1.251 (0.71), 1.269 (1.54), 1.287 (0.74), 1.557 (16.00), 2.054 (2.72), 3.479 (0.46), 3.493 (0.41), 3.501 (0.69), 3.516 (0.89), 3.528 (0.69), 3.537 (0.74), 3.547 (0.81), 3.552 (0.81), 3.563 (0.70), 3.583 (0.40), 3.589 (0.39), 4.123 (0.59), 4.141 (0.59), 5.294 (1.00), 5.309 (1.40), 5.544 (0.71), 5.554 (0.41), 5.566 (0.63), 5.584 (0.82), 5.591 (0.71), 5.601 (0.65), 5.609 (0.84), 5.626 (0.60), 5.674 (0.67), 5.685 (1.33), 5.695 (0.66), 5.825 (0.65), 6.615 (4.34), 6.637 (4.44), 7.065 (0.66), 7.071 (1.01), 7.089 (2.38), 7.096 (1.19), 7.108 (2.23), 7.116 (1.30), 7.126 (0.83), 7.129 (0.72), 7.133 (0.46), 7.136 (0.50), 7.371 (0.88), 7.385 (0.97), 7.393 (1.05), 7.407 (1.17), 7.414 (0.71), 7.428 (0.61), 8.465 (3.85), 8.486 (3.76), 8.720 (6.71), 11.176 (1.18), 11.201 (1.17).</p>
-----	--	--

Пример 127.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-7-[2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



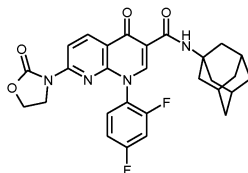
Взяли 100 мг (0.25 ммоль) соединения из Примера 52A в 2.8 мл ДМФ, добавили 114 мг (0.3 ммоль) НАТУ, а также 103 мг (0.8 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 49 мг (0.32 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Затем добавили 1 мл 1 М водн. соляной кислоты и смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 76 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.27$  мин;  $m/z = 535.3$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.22), -0.009 (14.65), 0.007 (10.98), 0.018 (0.98), 0.025 (0.54), 0.058 (0.18), 0.083 (0.13), 0.146 (1.22), 1.146 (0.44), 1.168 (0.21), 1.225 (0.57), 1.243 (2.78), 1.259 (2.59), 1.273 (1.71), 1.355 (0.26), 1.586 (0.40), 1.670 (7.56), 1.752 (0.51), 1.827 (0.87), 1.926 (0.77), 2.055 (16.00), 2.137 (0.14), 2.274 (0.14), 2.322 (0.73), 2.327 (0.95), 2.332 (0.68), 2.365 (1.41), 2.390 (0.22), 2.523 (4.43), 2.559 (0.82), 2.669 (0.94), 2.674 (0.67), 2.689 (0.41), 2.709 (1.31), 2.730 (0.71), 2.890 (1.05), 3.129 (0.49), 3.139 (0.52), 3.147 (0.50), 3.157 (0.47), 3.427 (0.20), 3.466 (0.24), 3.600 (0.16), 3.616 (0.21), 3.625 (0.18), 3.958 (0.15), 4.340 (0.14), 4.462 (0.13), 6.705 (0.26), 6.867 (0.15), 7.278 (0.46), 7.299 (0.76), 7.317 (0.42), 7.547 (0.39), 7.731 (0.37), 7.753 (0.65), 7.769 (0.65), 7.889 (0.12), 7.954 (0.13), 8.019 (0.12), 8.239 (0.99), 8.261 (0.85), 8.471 (2.45), 9.962 (2.29).

Пример 128.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



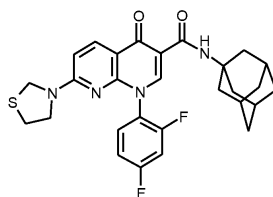
Взяли 28 мг (0.04 ммоль, чистота 59% (HPLC)) соединения из Примера 61А в 1 мл ДМФ, добавили 24 мг (0.06 ммоль) НАТУ, а также 18 мг (0.14 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 12 мг (0.08 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 9 ч при 23°C. Смесь выдерживали в течение 13 ч при КТ и затем очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 12 мг (54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.30$  мин;  $m/z = 521.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.16), -0.009 (10.40), 0.007 (9.44), 0.016 (0.60), 0.021 (0.38), 0.146 (1.19), 1.680 (5.04), 2.072 (16.00), 2.322 (0.58), 2.327 (0.93), 2.331 (0.68), 2.366 (1.10), 2.520 (1.96), 2.523 (2.04), 2.525 (1.76), 2.558 (0.72), 2.560 (0.57), 2.563 (0.46), 2.565 (0.45), 2.660 (0.41), 2.664 (0.63), 2.669 (0.93), 2.674 (0.61), 2.709 (1.14), 3.285 (0.67), 3.711 (0.38), 3.730 (0.79), 3.753 (0.82), 3.771 (0.39), 4.356 (0.52), 4.377 (0.83), 4.385 (0.86), 4.397 (0.50), 4.405 (0.50), 7.353 (0.60), 7.565 (0.42), 7.598 (0.52), 7.613 (0.40), 7.620 (0.40), 7.827 (0.41), 7.842 (0.43), 7.849 (0.71), 7.864 (0.73), 7.871 (0.38), 8.265 (2.34), 8.287 (2.47), 8.678 (2.58), 8.700 (2.77), 8.703 (4.30), 9.720 (1.95).

Пример 129.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(1,3-тиазолидин-3-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



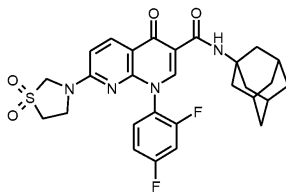
Взяли 200 мг (0.26 ммоль) соединения из Примера 59А в 5.8 мл ДМФ, добавили 235 мг (0.62 ммоль) НАТУ, а также 212 мг (1.64 ммоль) DIPEA и перемешивали в течение 30 мин при 20°C. Затем добавили 109 мг (0.72 ммоль) 1-адамантанамина и перемешивали 2 ч при 20°C. В заключение смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 130 мг (48% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.48$  мин;  $m/z = 523.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (1.08), -0.001 (16.00), 0.007 (0.50), 1.672 (1.96), 1.987 (0.08), 2.058 (4.16), 3.084 (0.32), 3.099 (0.63), 3.115 (0.32), 3.161 (0.22), 3.174 (0.23), 3.614 (0.33), 4.419 (0.44), 6.885 (0.59), 6.907 (0.60), 7.303 (0.12), 7.319 (0.21), 7.346 (0.11), 7.546 (0.14), 7.553 (0.15), 7.572 (0.20), 7.594 (0.14), 7.601 (0.13), 7.775 (0.14), 7.789 (0.17), 7.796 (0.26), 7.811 (0.25), 7.833 (0.12), 8.330 (0.74), 8.353 (0.68), 8.515 (1.27), 9.898 (0.67).

Пример 130.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,3-тиазолидин-3-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



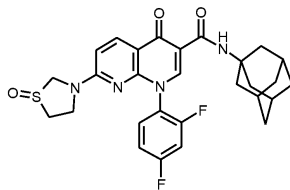
Взяли 98 мг (0.19 ммоль) соединения из Примера 129 в 1.4 мл диоксана и 0.7 мл воды, добавили 98 мг (0.56 ммоль) двукальевой соли ортофосфорной кислоты, а также 344 мг (0.56 ммоль) OXONE® и перемешивали в течение 8 ч при 23°C и затем выдерживали в течение 13 ч. К смеси добавили воду, выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровали и затем очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 67 мг (64% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Кроме того, получили 12 мг (12% теор. вых.) указанного в заголовке соединения из Примера 131 (аналитические данные Примера 131).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.20$  мин;  $m/z = 555.3$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (1.95), 0.007 (1.22), 1.673 (7.35), 2.061 (16.00), 2.072 (4.15), 3.526 (1.04), 3.544 (2.15), 3.562 (1.26), 3.799 (0.98), 4.560 (1.05), 6.963 (1.49), 6.985 (1.48), 7.318 (0.45), 7.340 (0.78), 7.361 (0.44), 7.564 (0.55), 7.571 (0.57), 7.590 (0.76), 7.613 (0.53), 7.620 (0.49), 7.791 (0.53), 7.806 (0.64), 7.813 (1.01), 7.828 (0.98), 7.835 (0.55), 7.850 (0.47), 8.420 (2.63), 8.442 (2.44), 8.562 (5.10), 9.841 (2.67).

## Пример 131.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(1-оксид-1,3-тиазолидин-3-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



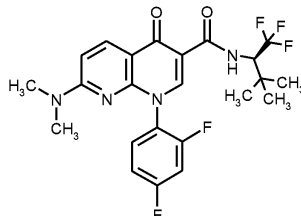
Как описано при получении соединения из Примера 130, из 98 мг (0.19 ммоль) соединения из Примера 129 получили 12 мг (12% теор.вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.09$  мин;  $m/z = 539.3$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (2.26), 0.007 (1.41), 1.026 (1.00), 1.043 (0.87), 1.234 (0.36), 1.673 (7.26), 2.061 (16.00), 2.522 (1.08), 3.072 (0.45), 3.923 (0.56), 4.312 (0.41), 4.622 (0.35), 6.964 (2.06), 6.986 (2.07), 7.338 (0.60), 7.578 (0.45), 7.809 (0.56), 8.177 (2.22), 8.377 (2.66), 8.399 (2.45), 8.534 (4.78), 9.883 (2.63).

## Пример 132.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В 100 мг (0.29 ммоль) соединения из Примера 36А и 73 мг (0.72 ммоль) N-метилморфолина в 3.1 мл ДМФ при 0°C добавили 0.58 мл (0.58 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 58 мг (0.38 ммоль) (R)-2,2-диметил-1-трифторметил-пропиламина и перемешивали 16 ч при 20°C. В заключение смесь сгустили и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 20 мг (15% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

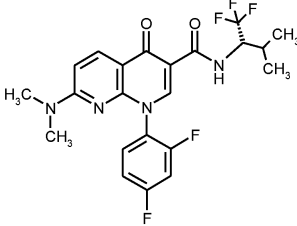
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.26$  мин;  $m/z = 483.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 0.080 (0.08), 1.174 (1.07), 1.266 (0.04), 1.551 (16.00), 3.000 (0.35), 4.651 (0.04), 4.675 (0.05), 4.698 (0.04), 6.669 (0.13), 6.692 (0.13), 7.006 (0.07), 7.042 (0.07), 7.061 (0.07), 7.371 (0.03), 7.385 (0.04), 7.392 (0.05), 7.407 (0.04), 7.528 (0.07), 8.449 (0.12), 8.472 (0.12), 8.688 (0.20), 10.742 (0.04), 10.768 (0.04).

По аналогии с Примером 132 получили указанные в табл. 15 примеры соединений, в которых соединение из Примера 36А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

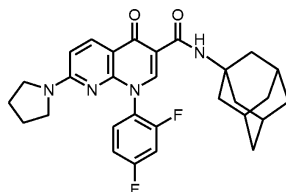
Таблица 15

При мер		Аналитические данные
133	1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (23 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.29$ мин МС (ESpos): $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ [ppm]: -0.139 (0.03), 0.156 (0.03), 0.958 (0.19), 0.974 (0.22), 0.983 (0.32), 0.999 (0.28), 1.266 (0.06), 1.551 (16.00), 1.609 (0.06), 1.634 (0.04), 1.713 (0.03), 1.723 (0.04), 1.752 (0.04), 1.787 (0.05), 3.000 (0.35), 4.894 (0.03), 6.671 (0.13), 6.694 (0.13), 7.006 (0.07), 7.038 (0.08), 7.059 (0.07), 7.367 (0.04), 7.388 (0.05), 7.402 (0.05), 7.424 (0.02), 7.528 (0.07), 8.415 (0.13), 8.438 (0.13), 8.684 (0.18), 10.389 (0.04), 10.415 (0.04).

134	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(49% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.23</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 469.2 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> [ppm]:          0.000 (0.22), 0.017 (0.20), 0.078 (0.13), 1.062 (0.81), 1.079 (0.83), 1.137 (0.70), 1.154 (0.72), 1.265 (0.08), 1.576 (16.00), 2.300 (0.10), 2.310 (0.11), 2.450 (0.07), 2.793 (0.07), 3.000 (1.08), 4.789 (0.08), 6.670 (0.59), 6.693 (0.60), 7.006 (0.09), 7.023 (0.11), 7.042 (0.23), 7.062 (0.21), 7.367 (0.11), 7.382 (0.13), 7.389 (0.14), 7.403 (0.14), 7.425 (0.08), 7.529 (0.09), 8.444 (0.57), 8.467 (0.55), 8.687 (0.79), 10.606 (0.13), 10.632 (0.12).</p>
-----	--	---

## Пример 135.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



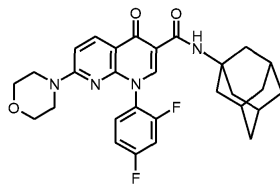
В 80 мг (0.22 ммоль) соединения из Примера 57А и 54.5 мг (0.54 ммоль) N-метилморфолина в 2.6 мл ДМФ при 0°C добавили 0.43 мл (0.43 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 42 мг (0.28 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Через 12 ч при 20°C смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 20 мг (19% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.47$  мин;  $m/z = 505.3 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta = 1.67$  (m, 6H), 1.74-1.99 (m, 4H), 2.06 (m, 9H), 2.99-3.23 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.97 (br. s, 1H).

## Пример 136.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(морфолин-4-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



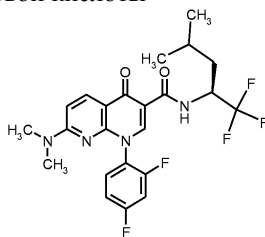
В 80 мг (0.17 ммоль, чистота 83%) соединения из Примера 56А и 43 мг (0.43 ммоль) N-метилморфолина в 2 мл ДМФ при 0°C добавили 0.34 мл (0.34 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 34 мг (0.22 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 29 мг (33% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.47$  мин;  $m/z = 521.2 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.000 (16.00), 1.671 (3.77), 2.055 (7.92), 3.443 (1.72), 3.454 (1.40), 3.574 (1.56), 3.587 (1.91), 7.064 (0.97), 7.087 (0.98), 7.301 (0.21), 7.323 (0.42), 7.340 (0.22), 7.550 (0.28), 7.572 (0.40), 7.592 (0.28), 7.763 (0.25), 7.785 (0.50), 7.800 (0.49), 7.821 (0.23), 8.296 (1.30), 8.318 (1.21), 8.491 (2.61), 9.897 (1.31).

## Пример 137.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В 100 мг (0.29 ммоль) соединения из Примера 36А и 73 мг (0.72 ммоль) N-метилморфолина в 3.1 мл ДМФ при 0°C добавили 0.58 мл (0.58 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 58 мг (0.38 ммоль) (S)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-пентиламина и перемешивали 16 ч при 20°C. Затем смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 104 мг (74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.28$  мин;  $m/z = 483.2$   $[M+H]^+$ .

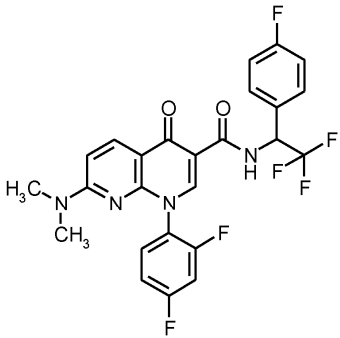
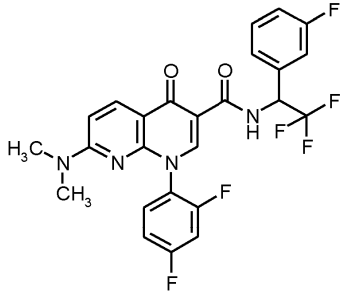
$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 0.958 (4.49), 0.975 (5.14), 0.983 (6.83), 0.999 (6.13), 1.266 (0.96), 1.564 (16.00), 1.609 (1.34), 1.635 (0.88), 1.713 (0.67), 1.723 (0.84), 1.751 (1.06), 1.786 (1.05), 2.999 (7.99), 4.919 (0.54), 6.671 (2.93), 6.693 (3.01), 7.019 (0.67), 7.039 (1.67), 7.058 (1.54), 7.367 (0.65), 7.387 (0.97), 7.402 (0.99), 7.424 (0.49), 8.414 (2.85), 8.437 (2.78), 8.683 (4.11), 10.391 (0.96), 10.415 (0.98).

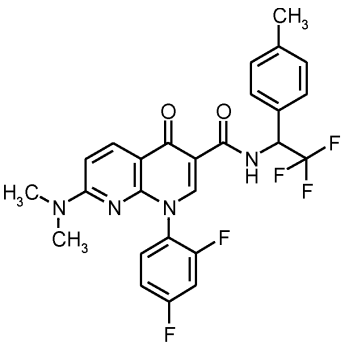
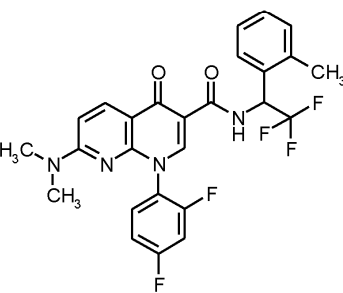
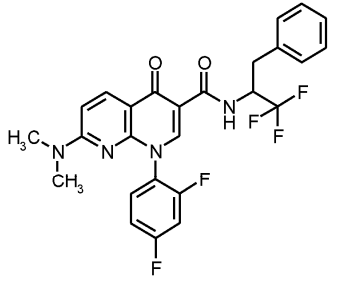
По аналогии с Примером 137 получили указанные в табл. 16 примеры соединений, в которых соединение из Примера 36А соответственно 60А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

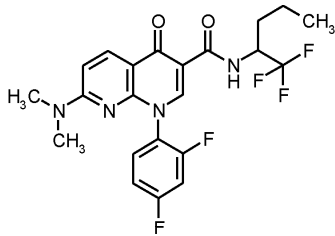
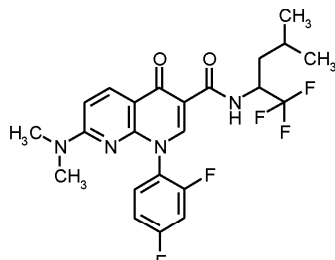
Таблица 16

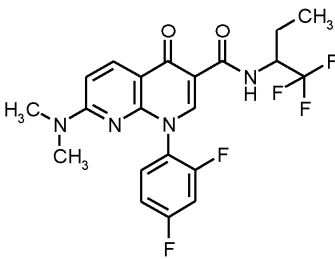
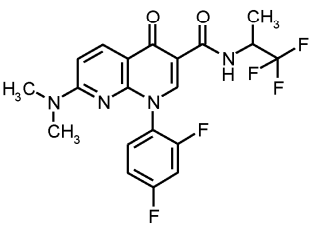
При мер		Аналитические данные
138	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[2,2,2-трифтор-1-(3-метилфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>35 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.36</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 517.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 МГц, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (2.14), 0.007 (1.88), 1.387 (4.58), 2.351 (16.00), 2.522 (0.44), 2.890 (0.83), 2.950 (2.67), 5.962 (0.92), 5.984 (1.25), 6.006 (0.84), 6.942 (4.11), 6.965 (4.18), 7.245 (1.22), 7.262 (1.92), 7.310 (0.79), 7.332 (1.20), 7.355 (7.81), 7.371 (2.23), 7.391 (0.56), 7.553 (0.46), 7.573 (0.79), 7.750 (0.44), 7.769 (0.66), 7.783 (0.53), 7.791 (0.49), 7.819 (0.49), 7.834 (0.47), 8.326 (4.55), 8.349 (4.33), 8.424 (0.68), 8.618 (8.10), 11.425 (2.01), 11.449 (1.94).</p>

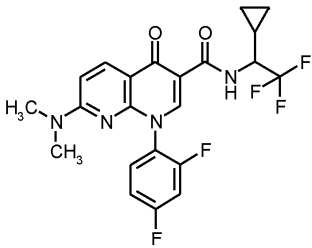


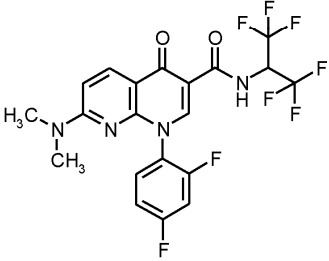
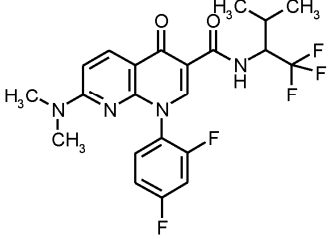
<p><b>139</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(37 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.32</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 521.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.007 (4.07), 2.072 (1.25), 2.951 (5.22), 6.091 (1.85), 6.113 (2.53), 6.134 (1.71), 6.946 (7.80), 6.969 (7.93), 7.308 (6.62), 7.330 (12.46), 7.352 (6.41), 7.574 (1.76), 7.608 (4.02), 7.622 (4.54), 7.641 (3.07), 7.753 (0.93), 7.768 (0.94), 7.818 (1.05), 7.833 (1.00), 8.322 (8.62), 8.345 (8.23), 8.622 (16.00), 11.479 (4.76), 11.503 (4.56)</p>
<p><b>140</b></p>	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(34 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.25</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 521.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (12.35), 0.004 (4.35), 0.006 (3.57), 0.007 (5.74), 2.072 (2.45), 2.366 (0.89), 2.526 (7.91), 2.669 (0.95), 2.709 (0.99), 2.954 (4.94), 6.134 (1.60), 6.156 (2.15), 6.177 (1.39), 6.950 (7.54), 6.973 (7.35), 7.285 (1.95), 7.299 (3.43), 7.306 (3.99), 7.321 (2.88), 7.326 (2.96), 7.413 (3.90), 7.431 (4.16), 7.528 (2.24), 7.544 (3.21), 7.549 (4.29), 7.564 (4.14), 7.569 (2.98), 7.584 (2.43), 7.753 (0.97), 7.769 (0.91), 7.819 (0.98), 7.835 (0.95), 8.331 (8.79), 8.353 (8.26), 8.627 (16.00), 11.500 (4.07), 11.523 (3.81).</p>

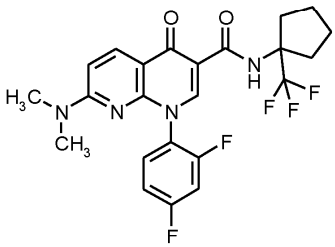
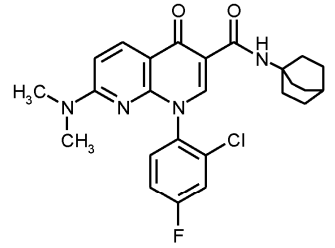
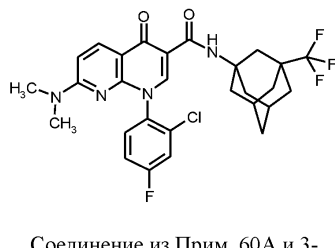
<p><b>141</b></p>	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[2,2,2-трифтор-1-(4-метилфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(39 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.36</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 517.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (5.89), 0.007 (3.81), 2.072 (0.71), 2.324 (16.00), 2.523 (1.41), 2.948 (2.94), 5.962 (0.99), 5.983 (1.29), 6.005 (0.83), 6.943 (4.65), 6.966 (4.56), 7.275 (4.04), 7.295 (5.29), 7.326 (0.91), 7.427 (3.90), 7.447 (2.96), 7.572 (0.93), 7.753 (0.49), 7.766 (0.52), 7.819 (0.53), 7.833 (0.52), 8.322 (5.43), 8.345 (5.01), 8.617 (9.31), 11.420 (2.08), 11.443 (1.96).</p>
<p><b>142</b></p>	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[2,2,2-трифтор-1-(2-метилфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(39 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 517.1 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (2.71), 0.007 (2.25), 2.072 (2.19), 2.443 (16.00), 2.523 (0.78), 2.946 (4.02), 3.287 (0.69), 6.149 (1.47), 6.170 (2.06), 6.192 (1.37), 6.937 (6.45), 6.960 (6.55), 7.291 (1.26), 7.297 (1.95), 7.314 (6.35), 7.329 (4.65), 7.346 (2.90), 7.361 (2.05), 7.379 (0.78), 7.460 (1.86), 7.568 (1.13), 7.739 (0.68), 7.755 (0.71), 7.814 (0.75), 7.830 (0.71), 8.307 (7.18), 8.330 (6.80), 8.615 (11.47), 11.459 (3.56), 11.482 (3.44).</p>
<p><b>143</b></p>	<p><i>рац</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифтор-3-фенилпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(35 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.35</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 517.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (8.70), 0.007 (3.77), 2.072 (2.06), 2.085 (3.79), 2.730 (7.16), 2.890 (12.47), 2.901 (7.59), 2.936 (13.83), 2.963 (8.00), 3.219 (4.15), 3.246 (3.55), 5.082 (2.18), 6.915 (12.58), 6.938 (12.45), 7.201 (3.83), 7.273 (8.46), 7.310 (10.19), 7.547 (3.56), 7.767 (2.90), 8.268 (16.00), 8.291 (14.62), 8.479 (7.19), 8.489 (5.88), 10.590 (7.45), 10.614 (6.89).</p>

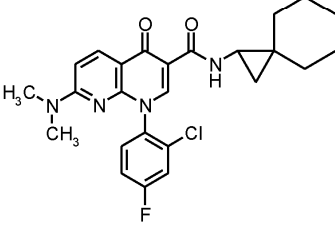
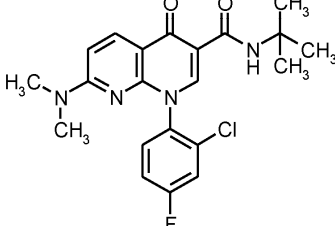
144	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифторпентан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(53 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.30</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 469.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.013 (4.68), 0.003 (4.35), 0.887 (7.06), 0.906 (16.00), 0.924 (8.19), 1.327 (1.40), 1.345 (1.67), 1.365 (1.60), 1.384 (1.10), 1.436 (1.51), 1.620 (1.70), 1.647 (1.76), 1.765 (1.63), 2.942 (6.60), 4.807 (1.43), 6.923 (9.13), 6.946 (9.28), 7.298 (1.43), 7.320 (2.82), 7.341 (1.57), 7.544 (1.76), 7.551 (1.83), 7.570 (2.68), 7.593 (1.82), 7.599 (1.70), 7.803 (2.27), 7.819 (2.25), 8.266 (10.01), 8.289 (9.57), 8.608 (8.67), 10.482 (4.88), 10.505 (4.71).</p>
145	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(57 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.35</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 483.3</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.26), -0.009 (16.00), 0.007 (10.57), 0.146 (1.29), 0.880 (5.73), 0.895 (5.90), 0.941 (6.27), 0.957 (6.46), 1.146 (0.73), 1.560 (1.57), 1.587 (1.17), 1.642 (1.65), 1.669 (2.24), 1.696 (1.06), 2.072 (1.51), 2.322 (1.23), 2.327 (1.62), 2.331 (1.26), 2.366 (1.23), 2.562 (0.81), 2.669 (1.73), 2.709 (1.45), 2.946 (3.80), 4.829 (0.84), 6.928 (5.15), 6.950 (5.20), 7.301 (0.87), 7.318 (1.71), 7.344 (0.98), 7.547 (1.01), 7.553 (1.01), 7.574 (1.54), 7.594 (0.90), 7.602 (0.84), 7.792 (0.98), 7.813 (1.79), 7.828 (1.68), 7.850 (0.84), 8.268 (5.62), 8.291 (5.29), 8.619 (7.16), 10.483 (2.69), 10.507 (2.69).</p>

146	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифторбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(62 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.24</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 455.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.001 (4.33), 0.946 (7.55), 0.965 (16.00), 0.983 (7.69), 1.595 (1.19), 1.613 (1.56), 1.620 (1.42), 1.630 (1.86), 1.638 (1.67), 1.648 (1.59), 1.655 (1.75), 1.673 (1.41), 1.848 (1.44), 1.858 (1.61), 1.867 (1.61), 1.876 (1.78), 2.947 (7.03), 4.730 (1.52), 6.929 (9.36), 6.951 (9.37), 7.304 (1.59), 7.321 (2.83), 7.347 (1.51), 7.550 (1.86), 7.557 (1.92), 7.576 (2.68), 7.598 (1.83), 7.605 (1.69), 7.804 (1.92), 8.275 (10.57), 8.297 (10.00), 8.614 (6.93), 10.490 (4.90), 10.514 (4.63).</p>
147	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(19 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 441.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.12), -0.020 (3.11), -0.018 (3.55), -0.016 (4.21), -0.013 (5.41), -0.009 (14.12), 0.006 (5.28), 0.007 (8.66), 0.012 (1.18), 0.145 (1.10), 1.360 (16.00), 1.377 (15.75), 2.520 (2.59), 2.523 (2.85), 2.526 (2.97), 2.890 (1.83), 2.943 (6.81), 4.860 (1.18), 4.880 (1.75), 4.901 (1.76), 4.919 (1.11), 6.927 (8.83), 6.949 (8.89), 7.301 (1.35), 7.305 (1.53), 7.308 (1.40), 7.322 (2.65), 7.327 (2.68), 7.344 (1.47), 7.348 (1.54), 7.351 (1.34), 7.551 (1.61), 7.558 (1.67), 7.576 (2.49), 7.599 (1.58), 7.606 (1.51), 7.777 (1.17), 7.791 (1.44), 7.799 (1.42), 7.808 (1.45), 7.823 (1.18), 8.267 (10.58), 8.290 (9.97), 8.607 (6.25), 10.543 (3.19), 10.566 (3.05).</p>

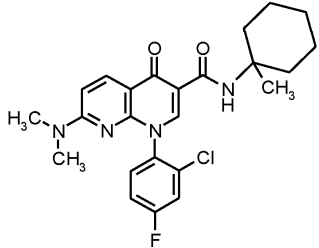
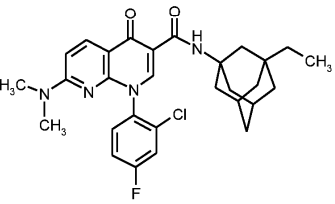
148	<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(74 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.19</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 467.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (4.53), 0.007 (4.41), 0.327 (2.82), 0.497 (2.60), 0.509 (3.84), 0.521 (3.29), 0.531 (2.72), 0.542 (2.82), 0.562 (3.54), 0.573 (3.26), 0.583 (2.87), 0.593 (2.39), 0.645 (2.81), 0.657 (2.81), 0.667 (2.39), 1.182 (2.22), 1.194 (3.92), 1.203 (2.68), 1.206 (2.53), 1.215 (3.80), 2.072 (3.10), 2.949 (9.68), 4.383 (3.15), 4.405 (3.10), 6.930 (14.26), 6.953 (14.42), 7.302 (2.24), 7.305 (2.12), 7.319 (4.12), 7.324 (4.25), 7.341 (2.27), 7.345 (2.40), 7.348 (2.24), 7.548 (2.78), 7.555 (2.90), 7.574 (4.04), 7.578 (4.12), 7.580 (3.77), 7.597 (2.92), 7.603 (2.87), 7.802 (3.38), 7.818 (3.35), 8.278 (16.00), 8.301 (15.12), 8.603 (14.27), 10.622 (4.05), 10.644 (3.96).</p>
-----	--	--

149	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(24 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.33</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 495.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (5.51), 0.007 (5.59), 2.322 (1.36), 2.327 (1.80), 2.332 (1.30), 2.366 (1.80), 2.669 (2.09), 2.710 (1.92), 2.956 (4.44), 6.294 (1.45), 6.318 (1.56), 6.955 (8.61), 6.978 (8.77), 7.312 (1.37), 7.334 (2.59), 7.355 (1.58), 7.558 (1.81), 7.565 (1.71), 7.588 (2.61), 7.606 (1.75), 7.613 (1.76), 7.799 (1.84), 7.814 (2.03), 7.820 (3.27), 7.835 (3.25), 7.842 (1.91), 7.857 (1.68), 8.293 (9.07), 8.316 (8.62), 8.716 (16.00), 11.478 (4.79), 11.503 (4.49).</p>
150	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(1,1,1-трифторо-3-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(37 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 469.2 [M+H]^+</math>  <math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.70), -0.009 (16.00), 0.007 (14.74), 0.146 (1.81), 0.951 (8.74), 0.968 (8.97), 1.021 (7.68), 1.038 (7.74), 2.245 (1.16), 2.949 (3.60), 4.769 (1.02), 6.929 (5.45), 6.952 (5.59), 7.326 (1.56), 7.557 (1.03), 7.576 (1.53), 7.599 (1.02), 7.812 (1.31), 7.828 (1.28), 8.300 (6.15), 8.323 (5.88), 8.622 (4.12), 10.677 (2.77), 10.702 (2.67).</p>

151	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[1-(трифторметил)циклопентил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(28 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.33</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 481.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.001 (16.00), 1.773 (0.24), 2.056 (0.17), 2.366 (0.17), 2.942 (0.38), 6.920 (0.41), 6.942 (0.42), 7.325 (0.15), 7.578 (0.14), 7.791 (0.18), 7.806 (0.18), 8.271 (0.46), 8.294 (0.44), 8.563 (0.84), 10.583 (0.47).</p>
152	<p><i>N</i>-(Бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Пример 60А и бицикло[2.2.2]окт-1-иламин</p> <p>(34 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.30</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 469.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.013 (6.24), 0.003 (6.28), 1.540 (2.38), 1.547 (3.51), 1.555 (3.25), 1.632 (9.41), 1.638 (9.20), 1.650 (8.75), 1.865 (10.16), 1.877 (8.30), 1.887 (10.18), 1.905 (7.68), 2.885 (6.02), 2.900 (7.48), 6.867 (7.56), 6.890 (7.82), 7.456 (3.08), 7.463 (3.36), 7.752 (3.65), 7.759 (6.96), 7.773 (7.07), 7.781 (7.29), 7.795 (3.43), 8.239 (8.11), 8.261 (7.78), 8.386 (16.00), 9.878 (7.48).</p>
153	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-[3-(трифторметил)трицикло-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>Соединение из Прим. 60А и 3-(трифторметил)трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-декан-1-амин гидрохлорид</p> <p>(33 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.39</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 563.1</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.639 (2.93), 1.671 (4.03), 1.713 (10.59), 1.914 (3.34), 1.945 (4.32), 2.106 (4.81), 2.129 (13.92), 2.231 (5.97), 2.908 (5.71), 6.886 (6.89), 6.909 (6.87), 7.457 (1.72), 7.471 (3.06), 7.478 (3.24), 7.500 (2.00), 7.773 (5.39), 7.796 (5.10), 7.810 (3.24), 8.249 (7.62), 8.271 (7.26), 8.411 (16.00), 10.124 (7.70).</p>

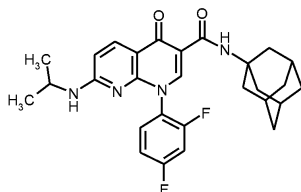
154	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-<i>N</i>-(спиро[2.5]окт-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 60А и спиро[2.5]октан-1-амин (13 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.36</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 469.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (5.56), 0.007 (3.50), 0.337 (1.60), 0.350 (3.09), 0.362 (2.78), 0.375 (1.28), 0.725 (1.89), 0.739 (2.80), 0.757 (1.66), 1.269 (1.62), 1.328 (1.59), 1.440 (3.49), 1.470 (6.97), 2.669 (0.55), 2.721 (1.33), 2.732 (2.29), 2.751 (2.17), 2.763 (1.19), 2.909 (6.10), 6.877 (7.56), 6.900 (7.61), 7.445 (1.59), 7.453 (1.80), 7.467 (2.80), 7.474 (2.89), 7.488 (1.78), 7.495 (1.91), 7.764 (3.55), 7.771 (5.42), 7.786 (6.06), 7.793 (5.35), 7.802 (1.98), 7.807 (2.24), 7.824 (1.44), 8.254 (8.13), 8.277 (7.61), 8.437 (0.53), 8.468 (16.00), 10.048 (2.79), 10.062 (2.29).</p>
155	<p><i>N</i>-трет-бутил-1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 60А и трет-бутиламин (42 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 417.2</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (1.09), 0.007 (1.06), 1.387 (16.00), 1.405 (0.38), 2.522 (0.31), 2.908 (1.02), 6.880 (1.21), 6.903 (1.22), 7.445 (0.26), 7.452 (0.29), 7.466 (0.45), 7.473 (0.49), 7.487 (0.30), 7.494 (0.34), 7.763 (0.54), 7.769 (1.06), 7.784 (1.13), 7.791 (1.06), 7.805 (0.53), 8.253 (1.27), 8.275 (1.20), 8.423 (2.46), 10.033 (1.08).</p>



156	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(1-метилциклогексил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 60А и (1-метилциклогексил)амин гидрохлорид (22 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.28</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 457.1</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (0.51), -0.009 (4.50), 0.007 (3.96), 0.146 (0.48), 1.225 (0.49), 1.240 (0.53), 1.343 (1.13), 1.382 (16.00), 1.459 (0.75), 1.495 (2.35), 1.505 (2.20), 1.558 (0.57), 2.072 (0.55), 2.105 (0.98), 2.322 (0.45), 2.327 (0.59), 2.331 (0.44), 2.366 (0.57), 2.523 (1.30), 2.664 (0.52), 2.669 (0.68), 2.674 (0.50), 2.709 (0.65), 2.911 (2.70), 6.882 (3.55), 6.905 (3.65), 7.444 (0.76), 7.451 (0.90), 7.465 (1.31), 7.472 (1.48), 7.486 (0.91), 7.493 (1.02), 7.762 (1.52), 7.769 (1.68), 7.776 (1.81), 7.784 (1.75), 7.791 (3.15), 7.798 (1.70), 7.812 (1.59), 8.276 (3.96), 8.299 (3.71), 8.419 (8.02), 10.045 (2.98).</p>
157	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-7-(диметиламино)-<i>N</i>-(3-этилтрицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 60А и (3-этил-1-адамантил)амин гидрохлорид (43 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.59</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 523.3</math> <math>[M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.83), -0.009 (16.00), 0.007 (14.17), 0.146 (1.83), 0.766 (3.31), 0.785 (8.94), 0.803 (4.23), 1.125 (1.12), 1.144 (3.75), 1.163 (3.04), 1.182 (0.90), 1.403 (6.87), 1.528 (0.66), 1.560 (1.24), 1.613 (1.23), 1.644 (0.71), 1.742 (5.91), 1.959 (2.01), 2.016 (2.78), 2.044 (1.35), 2.108 (2.98), 2.322 (1.08), 2.326 (1.39), 2.331 (1.04), 2.365 (1.34), 2.664 (1.16), 2.669 (1.54), 2.674 (1.12), 2.709 (1.39), 2.904 (3.63), 6.878 (4.36), 6.901 (4.54), 7.446 (0.93), 7.453 (1.12), 7.467 (1.66), 7.475 (1.90), 7.488 (1.08), 7.495 (1.29), 7.764 (2.14), 7.771 (4.16), 7.785 (4.35), 7.792 (4.13), 7.806 (1.99), 8.248 (5.12), 8.270 (4.82), 8.392 (10.95), 9.982 (4.20).</p>

Пример 158.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(пропан-2-иламино)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В 100 мг (0.28 ммоль) соединения из Примера 38А и 70 мг (0.7 ммоль) N-метилморфолина в 2.5 мл ДМФ при 0°C добавили 0.56 мл (0.56 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 34 мг (0.22 ммоль) 1-адамantanамина и перемешивали 2 ч при 20°C. Через 12 ч смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 2 мг (2% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.39$  мин;  $m/z = 493.3$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.098 (4.13), 1.117 (4.71), 1.132 (3.93), 1.265 (2.61), 1.567 (12.87), 1.691 (1.63), 1.721 (5.40), 1.745 (5.60), 1.775 (1.65), 2.015 (1.00), 2.117 (5.05), 2.185 (16.00), 3.500 (0.95), 3.693 (0.81), 3.710 (1.29), 3.727 (1.30), 3.743 (0.82), 4.797 (1.15), 4.814 (1.12), 6.410 (2.16), 6.432 (2.22), 6.997 (1.04), 7.015 (2.62), 7.036 (2.60), 7.052 (1.03), 7.336 (0.81), 7.357 (1.29), 7.371 (1.35), 7.393 (0.61), 8.344 (2.01), 8.365 (1.98), 8.624 (6.01), 9.938 (2.22).

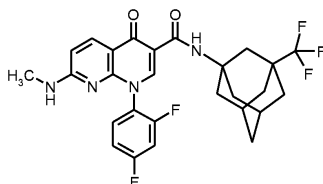
По аналогии с Примером 158 получили указанные в табл. 17 примеры соединений, в которых соединение из Примера 38А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 17

При мер		Аналитические данные
159	<p><i>N</i>-(Бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(пропан-2-иламино)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>(10 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.27</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 467.2</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.019 (1.74), -0.016 (2.07), -0.009 (6.78), 0.005 (3.03), 0.007 (4.37), 0.949 (9.89), 0.963 (11.01), 0.995 (13.19), 1.011 (11.80), 1.542 (3.78), 1.549 (5.44), 1.557 (4.95), 1.583 (1.41), 1.633 (15.56), 1.639 (15.24), 1.651 (14.55), 1.818 (3.29), 1.839 (3.03), 1.867 (16.00), 1.878 (13.44), 1.888 (15.97), 1.906 (11.40), 2.072 (2.38), 2.523 (3.78), 2.526 (4.13), 3.497 (1.95), 3.513 (1.94), 6.586 (5.23), 6.608 (5.28), 7.278 (2.03), 7.282 (2.25), 7.285 (2.19), 7.299 (3.89), 7.303 (4.11), 7.321 (2.28), 7.325 (2.35), 7.328 (2.17), 7.336 (2.29), 7.356 (2.15), 7.524 (2.49), 7.531 (2.79), 7.550 (3.94), 7.554 (4.11), 7.572 (2.66), 7.579 (2.48), 7.742 (4.31), 7.757 (3.59), 7.764 (5.12), 7.779 (4.76), 7.786 (2.93), 7.801 (2.21), 8.098 (4.22), 8.120 (4.08), 8.427 (15.57), 8.447 (2.59), 9.912 (9.63), 10.202 (1.52).</p>

## Пример 160.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(метиламино)-4-оксо-N-[3-(трифторметил)трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В 80 мг (0.24 ммоль) соединения из Примера 37А и 61 мг (0.6 ммоль) N-метилморфолина в 2.2 мл ДМФ при 0°C добавили 0.48 мл (0.48 ммоль) изопропилового эфира хлормуравьиной кислоты (1 М в толуоле) и перемешивали 1 ч при 0°C. Затем при 0°C добавили 34 мг (0.22 ммоль) 1-(3-трифторметил)адамантанамин гидрохлорида и перемешивали 2 ч при 20°C. Через 12 ч смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 57 мг (42% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.27$  мин;  $m/z = 533.1$   $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (6.50), 0.007 (6.34), 1.639 (3.23), 1.668 (4.16), 1.714 (11.64), 1.915 (4.17), 1.942 (5.42), 2.107 (6.21), 2.128 (16.00), 2.230 (6.76), 3.672 (1.64), 5.753 (4.27), 6.622 (5.65), 6.645 (5.71), 7.295 (1.67), 7.317 (3.10), 7.338 (1.74), 7.538 (2.09), 7.544 (2.19), 7.567 (3.02), 7.586 (2.14), 7.593 (2.09), 7.756 (2.14), 7.778 (4.13), 7.793 (4.26), 7.815 (2.78), 8.141 (1.63), 8.447 (11.87), 10.142 (6.07).

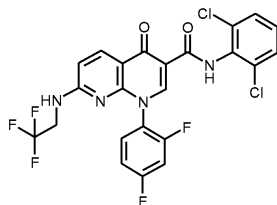
По аналогии с Примером 160 получили указанные в табл. 18 примеры соединений, в которых соединение из Примера 37А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 18

При мер		Аналитические данные
161	1-(2,4-дифторфенил)-N-(4,4-дифтор-трицикло[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]дек-1-ил)-7-(метиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (56 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.16$ мин МС (ESpos): $m/z = 501.3$ $[M+H]^+$ $^1H$ -NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.005 (16.00), 1.740 (1.03), 1.783 (7.48), 1.820 (1.02), 2.061 (12.90), 2.272 (6.60), 2.297 (4.96), 6.615 (3.10), 6.637 (3.14), 7.287 (1.11), 7.309 (2.02), 7.329 (1.05), 7.530 (1.11), 7.537 (1.20), 7.559 (1.89), 7.578 (1.13), 7.585 (1.13), 7.754 (1.14), 7.769 (1.46), 7.775 (2.28), 7.790 (2.33), 7.797 (1.64), 7.812 (1.67), 8.116 (1.04), 8.136 (1.04), 8.442 (5.93), 10.085 (3.75).
162	N-(Бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(метиламино)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты  (9 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.17$ мин МС (ESpos): $m/z = 439.1$ $[M+H]^+$ $^1H$ -NMR (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: 1.546 (5.04), 1.631 (14.89), 1.863 (15.35), 1.885 (16.00), 1.903 (11.48), 2.068 (2.97), 6.605 (5.86), 6.627 (5.97), 7.304 (3.93), 7.531 (2.28), 7.555 (3.73), 7.573 (2.19), 7.768 (4.61), 7.783 (4.99), 7.805 (3.68), 8.111 (2.11), 8.423 (11.13), 9.900 (7.11).

## Пример 163.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)амино]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



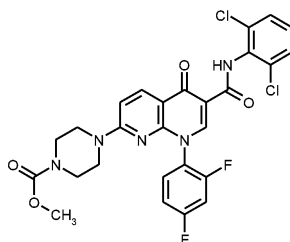
152 мг (0.94 ммоль) 2,6-дихлоранилина растворили в 10 мл дихлорметана, добавили 0.94 мл (0.94 ммоль) триметилалюминия (1 М раствор в толуоле) и перемешивали в течение 1 ч при 23°C (в атмосфере аргона). Затем добавили 200 мг (0.47 ммоль) соединения из Примера 30А и смесь перемешивали 16 ч при 23°C. Добавили 5 мл воды, затем смесь отфильтровали через кизельгур, промыли этилацетатом и метанолом и объединенный элюат сгустили в вакууме. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Получили 57 мг (22% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.11$  мин;  $m/z = 543.1$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.031 (2.20), -0.020 (3.38), -0.017 (3.92), -0.009 (13.57), 0.005 (4.57), 0.007 (7.84), 1.156 (3.89), 1.174 (7.63), 1.192 (3.94), 1.249 (2.03), 1.987 (12.97), 2.520 (4.06), 2.523 (4.45), 3.863 (1.67), 3.885 (1.55), 4.020 (3.06), 4.037 (2.99), 6.844 (2.50), 6.866 (2.42), 7.324 (2.25), 7.330 (2.28), 7.355 (4.12), 7.375 (5.28), 7.396 (4.49), 7.540 (1.76), 7.547 (1.79), 7.577 (16.00), 7.589 (2.18), 7.597 (12.49), 7.815 (1.39), 7.830 (1.72), 7.837 (2.62), 7.852 (2.82), 7.859 (1.49), 8.359 (5.18), 8.381 (4.91), 8.500 (1.33), 8.730 (11.18), 11.946 (7.80).

## Пример 164.

Метил-4-{6-[(2,6-дихлорфенил)карбамоил]-8-(2,4-дифторфенил)-5-оксо-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат



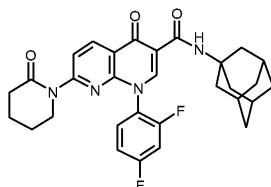
77 мг (0.47 ммоль) 2,6-дихлоранилина растворили в дихлорметане, добавили 0.47 мл (0.47 ммоль) триметилалюминия (1 М раствор в толуоле) и перемешивали в течение 1 ч при 23°C (в атмосфере аргона). Затем добавили 120 мг (0.24 ммоль) соединения из Примера 29А и смесь перемешивали 16 ч при 23°C. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 7). Получили 80 мг (57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.10$  мин;  $m/z = 588.1$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.009 (2.56), 0.007 (2.34), 1.156 (2.57), 1.174 (5.27), 1.192 (2.63), 1.987 (9.53), 2.522 (1.04), 2.524 (0.92), 3.394 (3.43), 3.407 (2.81), 3.536 (3.09), 3.610 (16.00), 4.002 (0.76), 4.020 (2.20), 4.038 (2.22), 4.055 (0.75), 7.132 (2.23), 7.155 (2.27), 7.336 (0.99), 7.354 (1.74), 7.375 (2.28), 7.395 (1.92), 7.576 (6.94), 7.597 (6.13), 7.840 (1.12), 7.855 (1.12), 8.381 (3.02), 8.403 (2.84), 8.713 (6.16), 11.950 (3.67).

## Пример 165.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопиперидин-1-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



104 мг (0.32 ммоль) карбоната цезия, 5 мг (0.02 ммоль) ацетата палладия(II) и 12 мг (0.02 ммоль) ксантфоса в 5 мл диоксана в атмосфере аргона перемешивали в течение 10 мин при 20°C. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) соединения из Примера 65А и 25 мг (0.26 ммоль) 8-валеролактама и смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. В заключение в смесь добавили 30 мл воды и 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня pH 1. Выпавшее в осадок твердое вещество откачали, промыли водой, петролейным эфиром и ацетонитрилом. Осадок затем растворили в DCM и после добавления активированного угля перемешивали при КТ. Смесь отфильтровали через кизельгур и летучие вещества затем удалили в ва-

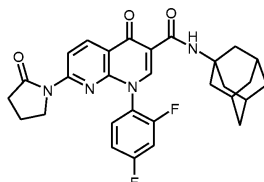
кууме. Осадок очистили посредством препаративной тонкослойной хроматографии (элюент: THF; экстрагирующее вещество: этилацетат). Содержащие продукт фракции сгустили в вакууме и осадок затем перемешали с 1 М водн. соляной кислоты. Осадок затем отфильтровали, промыли водой, ацетонитрилом и этилацетатом и высушили в высоком вакууме. Получили 12 мг (10% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.35$  мин;  $m/z = 533.5$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm]: 1.265 (0.20), 1.442 (0.16), 1.567 (16.00), 1.730 (0.51), 1.750 (0.51), 1.852 (0.42), 2.129 (0.45), 2.187 (1.47), 3.597 (0.23), 7.040 (0.12), 7.060 (0.35), 7.079 (0.32), 7.394 (0.12), 7.409 (0.12), 8.176 (0.45), 8.198 (0.48), 8.672 (0.49), 8.694 (0.44), 8.807 (0.77), 9.701 (0.22).

Пример 166.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



208 мг (0.64 ммоль) карбоната цезия, 10 мг (0.04 ммоль) ацетата палладия(II) и 25 мг (0.04 ммоль) ксантофоса в 5.6 мл диоксана (в атмосфере аргона) перемешивали в течение 10 мин при 20°C. Затем добавили 200 мг (0.43 ммоль) соединения из Примера 65А и 36 мг (0.43 ммоль) 2-пирролидинона и смесь перемешивали в течение 22 ч при 110°C. В заключение смесь отфильтровали и фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 13 мг (6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

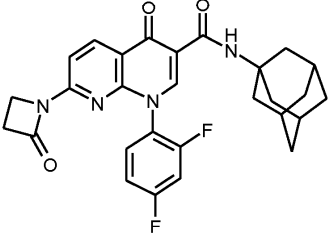
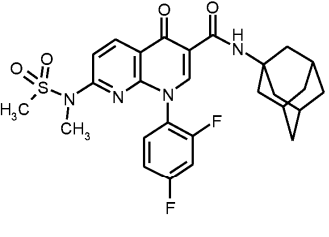
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.33$  мин;  $m/z = 519.2$   $[M+H]^+$ .

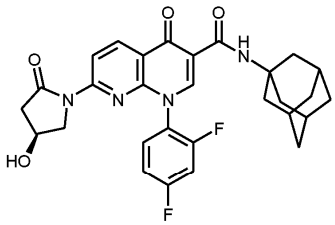
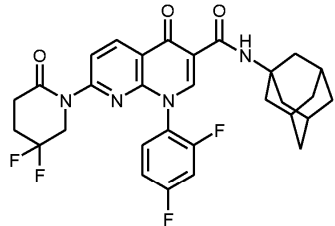
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.78), -0.009 (16.00), 0.008 (15.04), 0.146 (1.89), 1.146 (0.80), 1.235 (0.55), 1.679 (4.33), 1.956 (0.66), 1.976 (0.50), 2.072 (9.96), 2.322 (1.13), 2.327 (1.68), 2.331 (1.16), 2.365 (1.94), 2.523 (4.23), 2.525 (3.79), 2.558 (2.30), 2.575 (1.51), 2.582 (1.43), 2.595 (0.88), 2.665 (1.49), 2.669 (1.89), 2.674 (1.46), 2.709 (2.20), 3.286 (1.67), 3.426 (0.36), 3.549 (0.83), 3.570 (0.83), 3.587 (0.49), 7.354 (0.52), 7.616 (0.53), 7.642 (0.36), 7.845 (0.57), 7.860 (0.58), 8.464 (1.62), 8.486 (1.97), 8.658 (1.94), 8.680 (1.65), 8.705 (2.97), 9.725 (1.56).

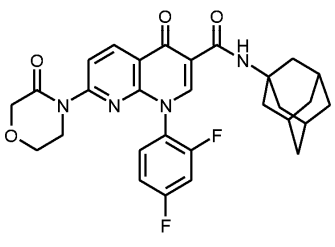
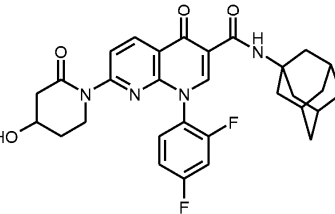
По аналогии с Примером 166 получили указанные в табл. 19 примеры соединений, в которых соединение из Примера 65А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 19

При мер		Аналитические данные
167	1-(2,4-дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты    (52 % теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.26$ мин МС (ESpos): $m/z = 555.2$ $[M+H]^+$ $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.013 (1.19), 0.003 (1.16), 1.672 (7.13), 2.063 (16.00), 2.067 (13.86), 2.091 (0.91), 2.297 (1.24), 2.315 (1.97), 2.332 (1.36), 3.575 (0.95), 3.594 (2.09), 3.606 (2.00), 3.616 (1.55), 3.634 (0.64), 7.320 (0.73), 7.325 (0.76), 7.340 (2.97), 7.362 (2.60), 7.537 (0.49), 7.555 (0.69), 7.559 (0.70), 7.578 (0.50), 7.813 (0.54), 7.820 (0.91), 7.835 (0.91), 7.842 (0.52), 8.612 (2.64), 8.634 (2.52), 8.653 (4.54), 9.730 (2.56).

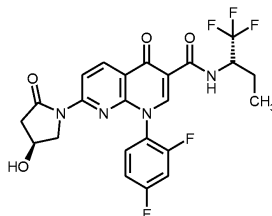
<p><b>168</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксазетидин-1-ил)-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(9 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.31</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 505.4 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.156 (0.38), 1.174 (0.71), 1.192 (0.39), 1.234 (0.73), 1.676 (7.37), 1.987 (1.27), 2.067 (16.00), 2.327 (0.39), 2.365 (0.42), 2.669 (0.41), 2.709 (0.40), 3.088 (1.46), 3.100 (1.49), 3.386 (1.28), 4.020 (0.29), 4.038 (0.29), 7.327 (0.44), 7.349 (0.82), 7.366 (0.61), 7.576 (0.50), 7.598 (0.77), 7.618 (0.50), 7.696 (2.27), 7.717 (2.38), 7.810 (0.46), 7.832 (0.88), 7.847 (0.90), 7.869 (0.46), 8.654 (2.35), 8.675 (2.58), 8.681 (4.17), 9.709 (2.41).</p>
<p><b>169</b></p>	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[метил(метилсульфонил)амино]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(45 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.26</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 543.2 [M+H]^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.154 (0.08), -0.005 (16.00), 0.141 (0.08), 1.674 (2.57), 2.068 (8.74), 3.036 (4.34), 3.226 (4.18), 7.329 (0.13), 7.351 (0.27), 7.372 (0.14), 7.540 (0.80), 7.562 (0.83), 7.576 (0.17), 7.594 (0.25), 7.617 (0.17), 7.624 (0.16), 7.823 (0.15), 7.845 (0.31), 7.860 (0.31), 7.867 (0.18), 7.881 (0.15), 8.630 (0.81), 8.653 (0.77), 8.699 (1.49), 9.689 (0.87).</p>

170	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4<i>S</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(34% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 535.2</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (1.21), -0.008 (10.86), 0.008 (9.92), 0.146 (1.23), 1.147 (0.47), 1.676 (8.65), 2.059 (8.89), 2.072 (16.00), 2.327 (1.28), 2.366 (1.28), 2.391 (0.39), 2.524 (2.59), 2.670 (1.06), 2.674 (0.83), 2.710 (1.13), 2.899 (0.30), 2.932 (0.38), 3.288 (1.29), 3.441 (0.36), 3.466 (0.65), 3.499 (0.39), 3.637 (0.32), 3.667 (0.50), 4.284 (0.71), 5.283 (0.52), 5.343 (0.51), 7.368 (0.63), 7.601 (0.62), 7.621 (0.76), 7.649 (0.38), 7.845 (0.52), 7.864 (0.57), 8.365 (0.43), 8.467 (0.57), 8.481 (0.65), 8.503 (0.80), 8.666 (2.59), 8.688 (2.08), 8.704 (4.17), 9.725 (2.21).</p>
171	<p>7-(5,5-дифтор-2-оксопиперидин-1-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-<i>N</i>-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(77% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.31</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 569.3</math> [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.680 (7.72), 2.075 (16.00), 2.366 (1.00), 2.387 (0.85), 2.406 (1.26), 2.424 (0.94), 2.444 (0.66), 2.720 (1.48), 2.738 (2.68), 2.756 (1.18), 3.955 (1.20), 3.987 (2.25), 4.019 (1.16), 7.388 (0.84), 7.641 (0.46), 7.661 (0.78), 7.683 (0.45), 7.857 (0.42), 7.878 (0.82), 7.894 (0.81), 7.915 (0.40), 8.155 (1.85), 8.177 (2.01), 8.670 (2.00), 8.692 (1.84), 8.749 (3.57), 9.679 (2.44).</p>

172	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(3-оксоморфолин-4-ил)-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(17% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.28</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 535.2 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.50), -0.009 (13.61), 0.007 (12.45), 0.146 (1.55), 1.146 (0.70), 1.590 (0.77), 1.681 (7.53), 2.075 (16.00), 2.322 (1.13), 2.327 (1.57), 2.331 (1.05), 2.366 (1.89), 2.522 (3.55), 2.665 (1.16), 2.669 (1.59), 2.673 (1.17), 2.709 (1.95), 3.544 (1.38), 3.558 (2.29), 3.570 (1.65), 3.898 (1.63), 4.277 (3.49), 4.284 (3.49), 7.355 (0.77), 7.605 (0.85), 7.861 (0.97), 7.876 (0.88), 8.339 (2.75), 8.361 (3.02), 8.681 (3.13), 8.703 (2.70), 8.739 (4.78), 9.687 (2.58).</p>
173	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(15% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин          МС (ESpos): <math>m/z = 549.3 [M+H]^+</math>  <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.72), -0.009 (14.59), 0.007 (14.85), 0.083 (0.31), 0.146 (1.85), 1.146 (0.73), 1.156 (0.94), 1.174 (1.95), 1.192 (0.90), 1.237 (0.44), 1.672 (7.27), 1.987 (3.59), 2.059 (16.00), 2.322 (1.28), 2.327 (1.93), 2.365 (2.81), 2.523 (5.04), 2.669 (2.18), 2.673 (1.72), 2.709 (2.92), 3.432 (0.48), 3.682 (0.31), 4.020 (1.01), 4.037 (0.80), 4.056 (0.34), 6.840 (0.42), 7.319 (0.42), 7.337 (0.82), 7.360 (0.57), 7.575 (0.55), 7.606 (0.86), 7.631 (0.52), 7.821 (0.76), 7.837 (0.59), 8.470 (0.46), 8.519 (1.15), 9.805 (0.84), 12.106 (1.28).</p>

Пример 174.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



412 мг (1.3 ммоль) карбоната цезия, 34 мг (0.15 ммоль) ацетата палладия(II) и 88 мг (0.15 ммоль) ксантфоса в диоксане (в атмосфере аргона) перемешивали в течение 10 мин при 20°C. Затем добавили 400 мг (0.84 ммоль) соединения из Примера 68А и 85 мг (0.84 ммоль) (4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-она и смесь перемешивали в течение 40 мин при 80°C. В заключение в смесь добавили воду и 1 М водн. соляной кислоты довели до уровня рН 1. Выпавшее в осадок твердое вещество откатали, промыли водой и петролейным эфиром и затем очистили посредством колоночной хроматографии (картридж на основе силикагеля; циклогексан/этилацетат-градиент (5:1 → 2:1 → М:1). Получили 169 мг (38% теор. вых.) ука-



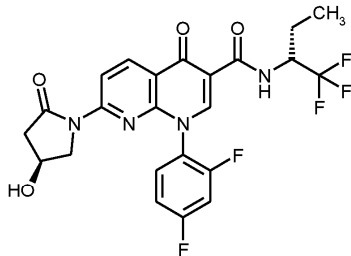
занного в заголовке соединения.

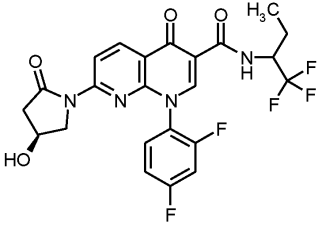
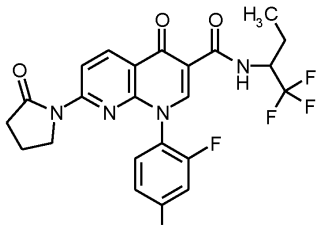
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.01$  мин;  $m/z = 511.3$   $[M+H]^+$ .

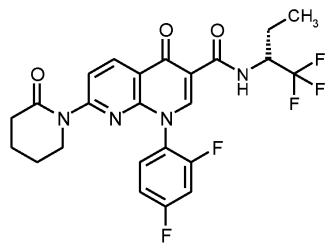
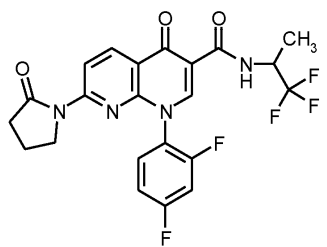
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.001 (16.00), 0.958 (1.16), 0.976 (2.31), 0.995 (1.20), 1.174 (0.23), 1.234 (0.33), 1.565 (0.20), 1.686 (0.37), 1.894 (0.30), 1.987 (0.32), 2.336 (0.30), 2.379 (0.33), 2.943 (0.26), 3.437 (0.27), 3.469 (0.43), 3.503 (0.26), 3.674 (0.30), 4.288 (0.45), 4.764 (0.26), 5.293 (0.38), 5.343 (0.30), 7.373 (0.37), 7.629 (0.42), 7.877 (0.31), 8.516 (0.39), 8.538 (0.45), 8.698 (1.21), 8.720 (1.05), 8.849 (0.86), 10.208 (0.55), 10.232 (0.57).

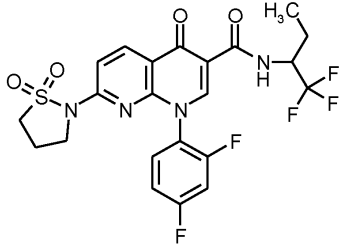
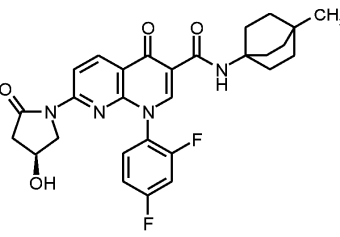
По аналогии с Примером 174 получили указанные в табл. 20 примеры соединений, в которых соответствующие соединения из Примеров 66А-70А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 20

Пример		Аналитические данные
175	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-он (48% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.99</math> мин; <math>m/z = 511.4</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (0.77), -0.003 (16.00), 0.004 (0.49), 0.964 (5.50), 0.979 (11.59), 0.994 (5.60), 1.634 (0.80), 1.640 (0.40), 1.649 (1.07), 1.654 (0.94), 1.662 (1.26), 1.669 (1.12), 1.677 (1.07), 1.683 (1.16), 1.697 (0.87), 1.865 (0.40), 1.872 (0.89), 1.879 (1.04), 1.886 (1.06), 1.894 (1.17), 1.899 (1.06), 1.908 (0.94), 1.914 (0.79), 1.922 (0.66), 2.342 (1.02), 2.362 (1.10), 2.376 (1.18), 2.397 (1.08), 2.898 (0.72), 2.910 (0.78), 2.933 (1.41), 2.945 (1.40), 2.967 (0.70), 2.979 (0.64), 3.444 (0.98), 3.468 (1.29), 3.479 (1.06), 3.503 (1.12), 3.632 (0.76), 3.642 (0.89), 3.656 (0.78), 3.667 (1.25), 3.677 (0.91), 3.692 (0.70), 3.701 (0.60), 4.286 (2.23), 4.759 (0.98), 4.765 (1.02), 4.778 (0.96), 4.793 (0.54), 5.294 (0.49), 5.348 (0.44), 5.752 (2.39), 7.354 (0.90), 7.371 (1.72), 7.388 (0.93), 7.608 (1.00), 7.627 (1.78), 7.646 (0.98), 7.869 (1.43), 7.880 (1.22), 7.886 (1.37), 8.503 (1.49), 8.520 (2.77), 8.537 (1.79), 8.700 (8.73), 8.718 (7.10), 8.850 (3.69), 8.857 (3.69), 10.211 (3.77), 10.230 (3.59).</p>

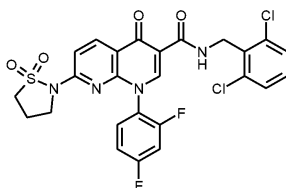
176	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4<i>S</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p> <p>(смесь диастереомеров)</p>  <p>Соединение из Прим. 66А и (4<i>S</i>)-4-гидроксипирролидин-2-он; 110°C в течение 6ч</p> <p>(44 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.01</math> мин; <math>m/z = 511.1</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (6.49), 0.007 (6.13), 0.898 (1.89), 0.960 (7.36), 0.978 (15.05), 0.996 (7.39), 1.156 (3.78), 1.174 (7.50), 1.192 (3.75), 1.625 (1.27), 1.643 (1.78), 1.650 (1.47), 1.660 (1.95), 1.669 (1.81), 1.679 (1.62), 1.686 (1.92), 1.704 (1.44), 1.866 (1.43), 1.876 (1.62), 1.885 (1.74), 1.894 (1.69), 1.901 (1.72), 1.908 (1.51), 1.987 (14.10), 2.335 (1.77), 2.357 (1.34), 2.378 (1.74), 2.400 (1.55), 2.906 (1.12), 2.942 (1.40), 3.439 (1.38), 3.470 (2.50), 3.503 (1.70), 3.640 (1.26), 3.664 (1.63), 4.020 (3.12), 4.038 (3.14), 4.280 (2.69), 4.764 (1.63), 4.778 (1.57), 5.287 (2.24), 5.295 (2.18), 5.344 (1.88), 5.354 (1.85), 5.753 (16.00), 7.373 (2.43), 7.607 (1.71), 7.630 (2.72), 7.653 (1.31), 7.870 (1.88), 8.502 (2.22), 8.516 (2.66), 8.524 (2.78), 8.539 (2.90), 8.699 (12.77), 8.721 (10.04), 8.849 (5.98), 8.855 (5.41), 10.209 (4.47), 10.233 (4.26).</p>
177	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 66А и пирролидин-2-он; 110°C в течение 6ч</p> <p>(10 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.15</math> мин; <math>m/z = 495.3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.83), -0.009 (16.00), 0.007 (15.91), 0.146 (1.93), 0.958 (5.12), 0.977 (11.28), 0.995 (5.59), 1.156 (2.03), 1.174 (3.85), 1.192 (2.09), 1.234 (2.67), 1.642 (1.04), 1.659 (1.22), 1.685 (1.20), 1.703 (0.89), 1.894 (1.21), 1.947 (2.11), 1.962 (2.97), 1.987 (5.90), 2.327 (1.10), 2.366 (1.85), 2.563 (3.59), 2.582 (4.46), 2.590 (4.72), 2.602 (2.58), 2.610 (2.36), 2.669 (1.47), 2.709 (2.18), 3.533 (1.53), 3.550 (2.74), 3.573 (2.86), 3.591 (1.58), 4.020 (1.08), 4.038 (1.03), 4.764 (1.01), 7.339 (0.95), 7.360 (1.97), 7.381 (1.09), 7.598 (1.26), 7.620 (1.88), 7.639 (1.26), 7.646 (1.22), 7.878 (1.35), 8.500 (6.13), 8.522 (7.62), 8.690 (7.51), 8.713 (6.15), 8.850 (3.94), 10.209 (3.35), 10.232 (3.25).</p>

178	<p>1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопиперидин-1-ил)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 67А и пиперидин-2-он (35 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.15</math> мин; <math>m/z = 509.4</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.959 (8.20), 0.978 (16.00), 0.996 (7.69), 1.662 (2.25), 1.755 (15.41), 1.894 (1.98), 3.526 (7.02), 4.765 (1.79), 7.342 (1.95), 7.363 (3.27), 7.602 (2.15), 7.624 (3.24), 7.643 (1.92), 7.869 (2.39), 8.133 (8.33), 8.155 (8.74), 8.624 (8.95), 8.646 (8.06), 8.860 (6.39), 10.191 (4.92), 10.214 (4.57).</p>
179	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-<i>N</i>-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 69А и 2-пирролидинон; 110°C в течение 6ч (15 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин; <math>m/z = 481.2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.150 (1.18), -0.009 (10.63), 0.007 (10.36), 0.145 (1.32), 1.381 (15.86), 1.399 (16.00), 1.946 (2.60), 1.960 (3.95), 1.981 (3.04), 2.365 (1.72), 2.561 (4.22), 2.580 (5.74), 2.588 (6.01), 2.601 (3.24), 2.608 (2.87), 2.669 (1.28), 2.709 (1.89), 3.531 (2.16), 3.549 (3.95), 3.570 (3.71), 4.912 (1.69), 4.933 (1.69), 7.339 (1.49), 7.361 (2.84), 7.382 (1.99), 7.598 (1.65), 7.620 (2.46), 7.639 (1.69), 7.855 (1.59), 8.496 (8.78), 8.518 (10.67), 8.681 (11.27), 8.703 (9.08), 8.843 (5.97), 10.258 (3.24), 10.281 (3.07).</p>

180	<p><i>rac</i>-1-(2,4-дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-4-оксо-<i>N</i>-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 66А и 1,3-пропансультам; 110°C в течение 6ч (44 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.09</math> мин; <math>m/z = 531.1</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.009 (4.11), 0.007 (2.26), 0.957 (7.72), 0.975 (16.00), 0.993 (7.78), 1.620 (1.16), 1.638 (1.63), 1.646 (1.74), 1.655 (1.95), 1.663 (1.71), 1.673 (1.65), 1.680 (1.79), 1.698 (1.35), 1.862 (1.46), 1.872 (1.66), 1.881 (1.67), 1.890 (1.83), 1.897 (1.61), 1.907 (1.46), 1.915 (1.14), 1.925 (0.98), 1.987 (1.19), 2.290 (1.50), 2.307 (5.22), 2.325 (8.04), 2.342 (5.26), 2.359 (1.49), 3.593 (4.45), 3.603 (8.33), 3.610 (8.78), 3.619 (8.50), 3.629 (6.96), 3.647 (2.73), 4.757 (1.58), 4.774 (1.48), 7.310 (1.63), 7.326 (2.99), 7.331 (3.06), 7.347 (1.80), 7.352 (1.81), 7.374 (8.75), 7.396 (8.90), 7.537 (1.80), 7.543 (1.86), 7.562 (2.84), 7.566 (2.80), 7.585 (1.80), 7.592 (1.66), 7.818 (1.14), 7.838 (2.25), 7.854 (2.25), 7.875 (1.01), 8.647 (8.78), 8.669 (8.39), 8.804 (8.06), 10.221 (5.01), 10.245 (4.79).</p>
181	<p>1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4<i>S</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-<i>N</i>-[4-(метилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>Соединение из Прим. 70А и (4<i>S</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-он; 110°C в течение 17 ч (2 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.15</math> мин; <math>m/z = 523.4</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.8 (s, 3H), 1.43-1.52 (m, 6H), 1.89-1.98 (m, 6H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 5.26-5.30 (m, 0.5H), 5.32-5.35 (m, 0.5H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.77-7.90 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).</p>

Пример 182.

*N*-(2,6-Дихлорбензил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



7 мг (0.03 ммоль) ацетата палладия(II) и 18 мг (0.03 ммоль) ксантофоса в 3.6 мл диоксана в атмосфере-

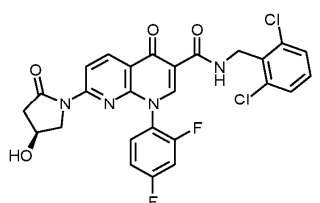
ре аргона перемешивали в течение 10 мин при 20°C. Затем добавили 150 мг (0.3 ммоль) соединения из Примера 72А, 74 мг (0.6 ммоль) 1,3-пропансультама и 148 мг (0.46 ммоль) карбоната цезия и смесь перемешивали в течение 6 ч при 110°C. После охлаждения до 23°C смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 95 мг (51% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.15$  мин;  $m/z = 579.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.156 (4.54), 1.174 (8.71), 1.192 (4.39), 1.987 (16.00), 2.297 (4.76), 2.314 (6.89), 2.331 (5.14), 3.577 (4.62), 3.590 (8.77), 3.606 (8.06), 3.634 (2.43), 4.020 (4.03), 4.037 (3.96), 4.815 (3.11), 4.827 (3.16), 4.845 (3.08), 4.859 (2.88), 7.325 (3.46), 7.334 (7.37), 7.356 (6.87), 7.380 (2.99), 7.399 (5.75), 7.420 (4.45), 7.526 (13.43), 7.546 (9.83), 7.555 (3.20), 7.811 (2.87), 7.826 (2.86), 8.595 (6.46), 8.617 (6.25), 8.754 (11.28), 10.157 (2.54), 10.171 (4.84).

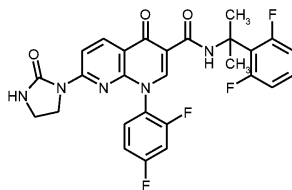
По аналогии с Примером 182 получили указанные в табл. 21 примеры соединений, в которых соединение из Примера 72А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 21

При м.		Аналитические данные
183	<p><i>N</i>-(2,6-дихлорбензил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4<i>S</i>)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>(4 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.00</math> мин; <math>m/z = 559.1</math> <math>[M+H]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 2.83-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.56-3.73 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.78-4.90 (m, 2H), 5.25-5.29 (m, 0.5H), 5.31-5.36 (m, 0.5H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.44-8.52 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.13-10.19 (m, 1H).</p>

Пример 184.

1-(2,4-Дифторфенил)-*N*-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



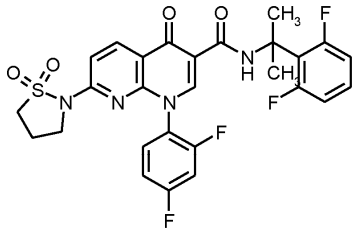
5 мг (0.02 ммоль) ацетата палладия(II) и 13 мг (0.02 ммоль) ксантфоса в 2.7 мл диоксана в атмосфере аргона перемешивали в течение 10 мин при 20°C. Затем добавили 150 мг (0.23 ммоль, чистота 75%) соединения из Примера 71А, 40 мг (0.46 ммоль) 2-имидазолидинона и 112 мг (0.35 ммоль) карбоната цезия и смесь перемешивали в течение 6 ч при 110°C. После охлаждения до 23°C смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 45 мг (35% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин;  $m/z = 540.2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.839 (16.00), 1.987 (1.18), 3.534 (1.12), 3.555 (1.83), 3.576 (1.84), 6.942 (2.23), 6.963 (3.18), 6.989 (2.62), 7.248 (1.08), 7.269 (1.75), 7.275 (1.24), 7.284 (1.63), 7.289 (1.21), 7.304 (1.85), 7.556 (1.46), 7.607 (3.76), 7.810 (1.62), 7.825 (1.63), 8.387 (3.80), 8.409 (4.82), 8.546 (4.78), 8.568 (4.25), 8.575 (7.71), 10.534 (4.55).

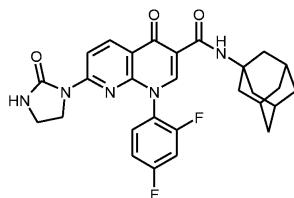
По аналогии с Примером 184 получили указанные в табл. 22 примеры соединений, в которых соединение из Примера 71А превращали соответствующими аминами (или их солями) при описанных условиях реакции. Отклонения приведены для каждого примера.

Таблица 22

При мер		Аналитические данные
185	<p>1-(2,4-дифторфенил)-N-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-7-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты</p>  <p>и 1,3-пропансультам (68 % теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин</p> <p>МС (ESpos): <math>m/z = 575.3</math> <math>[M+H]^+</math></p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: 1.157 (4.28), 1.175 (8.38), 1.193 (4.21), 1.842 (10.49), 1.989 (16.00), 2.302 (1.66), 2.319 (2.48), 2.336 (1.72), 3.576 (1.42), 3.595 (2.93), 3.613 (2.62), 3.624 (1.78), 3.642 (0.79), 4.003 (1.40), 4.021 (3.96), 4.039 (3.85), 4.057 (1.24), 6.946 (1.55), 6.967 (2.19), 6.992 (1.69), 7.251 (0.78), 7.256 (0.76), 7.271 (1.60), 7.292 (1.53), 7.309 (0.73), 7.363 (2.74), 7.385 (2.84), 7.507 (0.64), 7.513 (0.65), 7.535 (0.99), 7.555 (0.61), 7.562 (0.57), 7.795 (0.70), 7.801 (1.09), 7.816 (1.08), 7.823 (0.60), 8.597 (5.07), 8.650 (2.78), 8.672 (2.60), 10.470 (2.95).</p>

Пример 186.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(трицикло-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



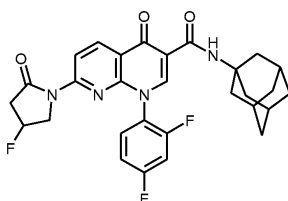
Смесь из 200 мг (0.4 ммоль) соединения из Примера 65А, 147 мг (1.7 ммоль) 2-имидазолидинона, 118 мг (0.9 ммоль) карбоната калия, 83 мг (0.4 ммоль) йодида меди(I) и 32 мг (0.4 ммоль) транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамина в 5 мл ДМФ перемешивали при 110°C в течение 22 ч. В заключение смесь отфильтровали и фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 7 мг (3% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (1.07), -0.009 (9.84), 0.007 (8.65), 0.146 (1.15), 1.677 (7.23), 2.068 (16.00), 2.327 (0.71), 2.365 (0.96), 2.669 (0.75), 2.709 (0.97), 3.563 (0.92), 7.341 (0.77), 7.601 (2.15), 7.836 (0.93), 7.851 (0.93), 8.144 (0.84), 8.368 (2.57), 8.391 (3.21), 8.515 (3.29), 8.537 (2.43), 8.638 (4.84), 9.797 (2.58).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.21$  мин МС (ESpos):  $m/z = 520.2$   $[M+H]^+$ .

Пример 187.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-фтор-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]дек-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



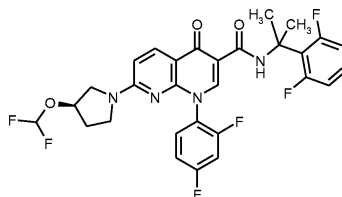
В 150 мг (0.28 ммоль) соединения из Примера 170 в 5 мл DCM при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавили 143 мг (0.84 ммоль) DAST и перемешивали в течение 3 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь нагрели до  $20^{\circ}\text{C}$  и добавили насыщенный водный раствор хлорида натрия. Продукт экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Растворитель удалили в вакууме и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 6 мг (4% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.31$  мин;  $m/z = 537.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.67$  (br. s, 6H), 2.07 (br. s, 9H), 2.73-2.83 (m), 3.7-3.9 (m), 3.94-4.04 (m), 4.48-4.59 (m, 1H), 5.30-5.36 (m), 5.43-5.48 (m), 7.11 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.57-7.73 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.44-8.49 (m, 1H), 8.69-8.74 (m, 2H), 9.70 (br. s, 1H).

Пример 188.

7-[(3R)-3-(Дифторметокси)пирролидин-1-ил]-1-(2,4-дифторфенил)-N-[2-(2,6-дифторфенил)пропан-2-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



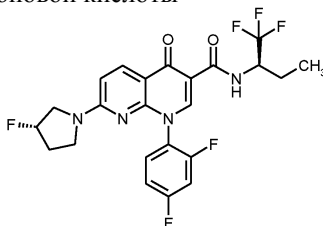
Взяли 400 мг (0.74 ммоль) соединения из Примера 21 и 71 мг (0.37 ммоль) йодида меди(I) в 11 мл ацетонитрила в атмосфере аргона. К указанной смеси по каплям добавили при  $55^{\circ}\text{C}$  раствор 264 мг (1.48 ммоль) 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты в 6 мл ацетонитрила и смесь затем перемешивали в течение 20 мин при  $55^{\circ}\text{C}$ . Затем по каплям добавили дополнительные 528 мг (3 ммоль) 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты в 29 мл ацетонитрила и смесь затем перемешивали в течение 6 ч при  $55^{\circ}\text{C}$ . Растворитель удалили в вакууме и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (тремя порциями; элюент: ацетонитрил/вода-градиент с 0.1% муравьиной кислоты). Получили 121 мг (28% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.24$  мин;  $m/z = 591.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.006 (0.90), 1.156 (1.80), 1.174 (3.60), 1.192 (1.83), 1.826 (16.00), 1.987 (6.86), 2.147 (0.58), 2.365 (0.31), 2.709 (0.28), 3.493 (0.35), 3.590 (0.46), 4.002 (0.54), 4.020 (1.61), 4.037 (1.60), 4.055 (0.52), 4.844 (0.36), 4.933 (0.27), 6.549 (0.46), 6.739 (0.96), 6.771 (1.40), 6.793 (1.37), 6.936 (2.38), 6.958 (3.19), 6.983 (2.59), 6.995 (0.39), 7.227 (0.45), 7.242 (1.03), 7.248 (1.00), 7.263 (2.26), 7.278 (2.13), 7.283 (2.14), 7.299 (1.07), 7.508 (0.75), 7.514 (0.77), 7.536 (1.28), 7.556 (0.76), 7.563 (0.71), 7.739 (0.59), 7.760 (1.20), 7.776 (1.19), 7.797 (0.54), 8.132 (0.39), 8.314 (2.17), 8.336 (2.09), 8.420 (6.84), 10.672 (4.67).

Пример 189.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



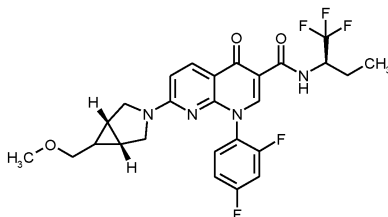
В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67A подвергли реакции с 34 мг (0.27 ммоль) (S)-3-фторпирролидин гидрохлорида и 0.14 мл (0.79 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 97.5 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.85-3.05 (m, 4H), 2.33-1.97 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.22$  мин; 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 190.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(1R,5S)-6-(метоксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



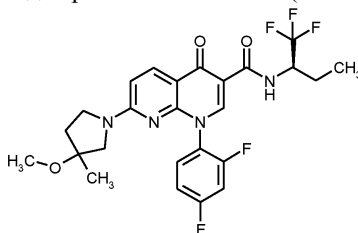
В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 44 мг (0.27 ммоль) (1R,5S)-6-(метоксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан гидрохлорида и 0.14 мл (0.79 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.2 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 107 мг (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.73-3.11 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 3H), 0.96 (t, 3H), 0.85-0.74 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.29 мин; 537 [M+H] $^+$ .

Пример 191.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-метокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



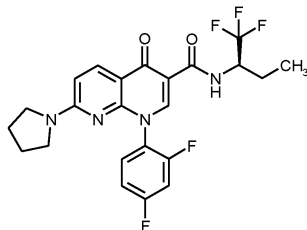
В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 43 мг (0.27 ммоль) рац-3-метокси-3-метилпирролидин-гидрохлорида и 0.14 мл (0.79 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.2 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 105 мг (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.63-2.83 (m, 7H), 2.24-2.01 (m, 1H), 1.94-1.57 (m, 3H), 1.35-1.20 (2x s, 3H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.30 мин; 525 [M+H] $^+$ .

Пример 192.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 100 мг (269 мкмоль) соединения из Примера 57А подвергли реакции с 66.1 мг (40.4 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 102 мг (269 мкмоль) НАТУ и 153 мкл (876 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.7 мл диметилформамида. После очистки посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) получили 24 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

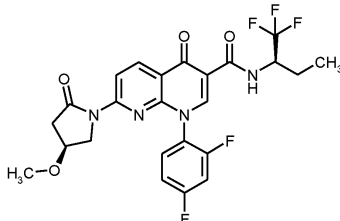


$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.51-3.34 (br. s, 2H), 3.21-3.02 (br. s, 2H), 1.99-1.74 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.31$  мин; 481 [M+H] $^+$ .

Пример 193.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-метокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



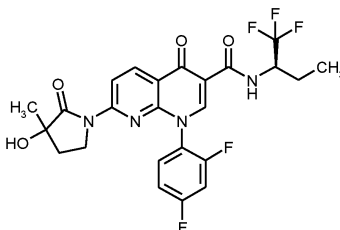
В раствор 50 мг (98 мкмоль) соединения из Примера 175 в 1 мл DCM добавили 24 мкл (0.39 ммоль, 4 экв.) метилиодида и 270 мг (2.11 ммоль, 21.5 экв.) оксида серебра(I) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 д при комнатной температуре и в течение 3 д с обратным холодильником. Затем охладили до комнатной температуры, отфильтровали и исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 28.4 мг (55% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.74-3.54 (m, 2H), 3.22/3.17 (2x s, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.11$  мин; 525 [M+H] $^+$ .

Пример 194.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 163 мг (366 мкмоль) соединения из Примера 67A преобразовали с 42.1 мг (366 мкмоль) соединения из Примера 2A в присутствии 179 мг (548 мкмоль) карбоната цезия, 15 мг (66 мкмоль) ацетата палладия(II) и 38 мг (66 мкмоль) ксантофоса в 8.2 мл диоксана. После очистки посредством флэш-хроматографии (дважды, этиловый эфир уксусной кислоты/циклогексан-градиент) получили 153.6 мг (75% теор. вых. 94% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.95$  мин; 525 [M+H] $^+$ .

130 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 85% CO $_2$ /15% изопропанол; Поток 80 мл/мин; 40°C, детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 37.2 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=6.04$  мин и 32.7 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=7.33$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка SFC Daicel® Chiralpak AD, 3 мл/мин; 90% CO $_2$ /10% изопропанол].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 24.6 мг (13% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 196.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 20.6 мг (11% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 197.

## Пример 195.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.04 мин; 525 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 196.

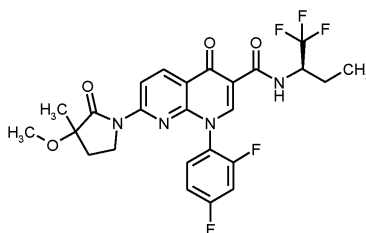
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.04 мин; 525 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 197.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-метокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В раствор 30 мг (57 мкмоль) смеси диастереомеров из Примера 194 в 1 мл DCM добавили 28 мкл (0.46 ммоль, 8 экв.) метилйодида и 170 мг (1.37 ммоль, 24 экв.) оксид серебра(I) и полученную суспензию перемешивали в течение 3д с обратным холодильником. Затем охладили до комнатной температуры, отфильтровали и получили 30.0 мг (96% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.21/3.18 (2x s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.01-2.84 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.33/1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.24 мин; 539 [M+H]<sup>+</sup>.

30 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: Chiralpak-IF 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 100% метанол, 0.2% диэтиламин; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 11 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=7.26 мин и 6 мг (97.4% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=8.36 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralpak IF 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% метанол, 0.2% диэтиламин; температура: 40°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 235 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0- мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 6.4 мг (21% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 198.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 3.6 мг (12% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 199.

## Пример 198.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-метокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.20/3.18 (2x s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.33/1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.26 мин; 539 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 199.

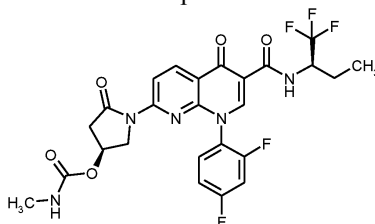
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-метокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 2H), 3.21-3.18 (2x s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.33-1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.24$  мин; 539  $[M+H]^+$ .

Пример 200.

(3S)-1-[8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[[[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-5-оксопирролидин-3-ил-метилкарбамат



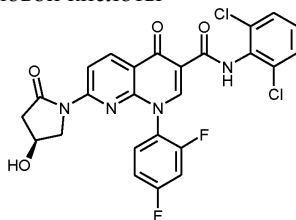
В раствор 100 мг (196 мкмоль) соединения из Примера 175 в 4 мл DCM добавили 18.3 мг (196 мкмоль) метилкарбамоилхлорида, 4.8 мг (39 мкмоль) 4-диметиламинопиридин и 30 мкл (0.22 ммоль) триэтиламина и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель затем удалили при пониженном давлении и осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 31.9 мг (28% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.88-8.85 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.27$  мин; 568  $[M+H]^+$ .

Пример 201.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



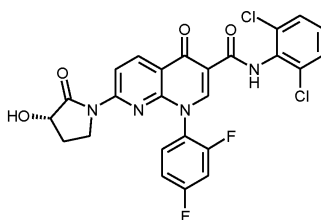
В соответствии с AAV2 100 мг (153 мкмоль, 73.6% чистоты) соединения из Примера 81А подвергли реакции с 15.5 мг (153 мкмоль) (4S)-4-гидроксипирролидин-2-она в присутствии 74.8 мг (230 мкмоль) карбоната цезия, 6.2 мг (28 мкмоль) ацетата палладия(II) и 16 мг (28 мкмоль) ксантфоса в 2 мл диоксана. Осадок очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и затем посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол = 95/5, 20×20 см чашки, 1 мм кремний). Содержащую продукт фракцию посредством УФ-детекции в видимой области спектра получили, очистили и элюировали этиловым эфиром уксусной кислоты от силикагеля. Смесь отфильтровали над целитом и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок лиофилизировали из воды/ацетонитрила и получили 27.3 мг (33% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.7 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.03$  мин; 545  $[M+H]^+$ .

Пример 202.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV2 150 мг (275 мкмоль, 88%-ная чистота) соединения из Примера 81А подвергли реакции с 27.8 мг (275 мкмоль) (3S)-3-гидроксипирролидин-2-она в присутствии 56.9 мг (412 мкмоль) карбоната калия, 6.2 мг (27 мкмоль) ацетата палладия(II) и 32 мг (55 мкмоль) ксантфоса в

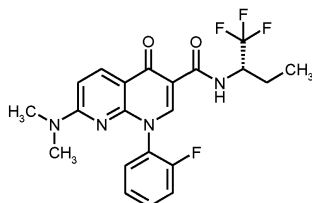
2.8 мл диоксана. Исходный продукт дважды очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 49.2 мг (33% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.69 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.83 мин; 545 [M+H] $^+$ .

Пример 203.

7-(Диметиламино)-1-(2-фторфенил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



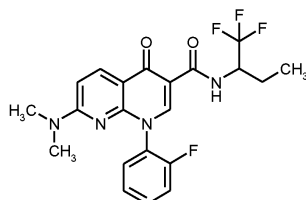
В соответствии с AAV1 100 мг (306 мкмоль) соединения из Примера 62А преобразовали с 58.3 мг (458 мкмоль) (S)-2-трифторметилпропиламина в присутствии 116 мг (306 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (917 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.2 мл диметилформаида. Реакцию закончили посредством добавления водн. 1 М соляной кислоты и 10 мл воды и осадок откачали. Осадок промыли водой и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 2 мл дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 87.4 мг (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.18 мин; 437 [M+H] $^+$ .

Пример 204.

рац-7-(Диметиламино)-1-(2-фторфенил)-4-оксо-N-[1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



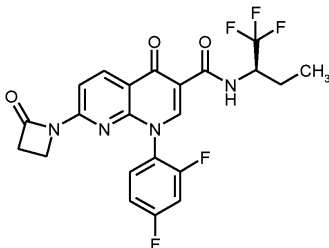
В соответствии с AAV1 100 мг соединения из Примера 62А преобразовали с 75.0 мг (458 мкмоль) рац-2-трифторметил-пропиламин гидрохлорида в присутствии 116 мг (306 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (917 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.2 мл диметилформаида. Реакцию закончили посредством добавления водн. 1 М соляной кислоты и 10 мл воды и осадок откачали. Осадок промыли водой и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Осадок растворили в 2 мл дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 98.6 мг (73% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.14 мин; 437 [M+H] $^+$ .

Пример 205.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксазетидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



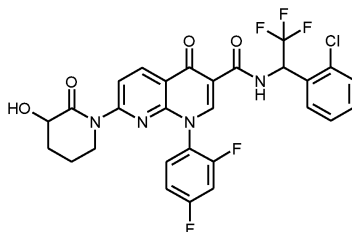
В соответствии с AAV2 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 15.9 мг (224 мкмоль) азетидинона в присутствии 11.6 мг (0.011 ммоль) трис-(добензилиденацетон)-дипалладий-хлороформ-комплекса, 19 мг (34 мкмоль) ксантфоса в 5 мл толуола при 90°C. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; лт 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 18.5 мг (17% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.15 мин; 481 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 206.

рац-N-[(1R)-1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 150 мг (273 мкмоль, 96% чистоты) соединения из Примера 73А подвергли реакции с 31.4 мг (273 мкмоль) 3-гидрокси-2-пиперидона в присутствии 56.5 мг (409 мкмоль) карбоната калия, 6.1 мг (27 мкмоль) ацетата палладия(II) и 32 мг (55 мкмоль) ксантфоса в 2.7 мл диоксана. Осадок очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 69.8 мг (42% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.18 мин; 607 [M+H]<sup>+</sup>.

58 мг указанного в заголовке соединения (рацемическая смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на энантиомеры и диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% этанол, 25% изогексан; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 14 мг диастереомера 1 (энантиомер А) (99% de) R<sub>t</sub>=6.63 мин, 12 мг (99% de) диастереомера 2 (энантиомер А) R<sub>t</sub>=7.71 мин, 11 мг (99% de) диастереомера 1 (энантиомер В) R<sub>t</sub>=12.9 мин и 18 мг (99% de) диастереомера 2 (энантиомер В) R<sub>t</sub>=18.3 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 75% этанол, 25% изогексан; температура: 40°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 (энантиомер А) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 10.4 мг (6.2% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 207.

Диастереомер 2 (энантиомер А) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 8.4 мг (5% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 208.

Диастереомер 1 (энантиомер В) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 8.7 мг (5% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 209.

Диастереомер 2 (энантиомер В) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонит-

рил) и получили 11.4 мг (6.8% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 210.

Пример 207.

N-[(1R)-1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1, энантиомер А).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.21$  мин; 607 [M+H] $^+$ .

Пример 208.

N-[(1R)-1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2, энантиомер А).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.21$  мин; 607 [M+H] $^+$ .

Пример 209.

N-[(1R)-1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1, энантиомер В).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.20$  мин; 607 [M+H] $^+$ .

Пример 210.

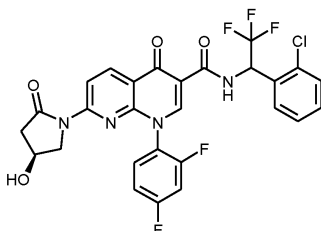
N-[(1R)-1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2, энантиомер В).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.21$  мин; 607 [M+H] $^+$ .

Пример 211.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV2 750 мг (1.36 ммоль, 96% чистоты) соединения из Примера 73А подвергли реакции с 138 мг (1.36 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 283 мг (2.04 ммоль) карбоната калия, 30.6 мг (136 мкмоль) ацетата палладия(II) и 158 мг (273 мкмоль) кантфоса в 14 мл диоксана. Смесь отфильтровали, повторно промыли ацетонитрилом, сгустили и исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 555 мг (65% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; 593 [M+H] $^+$ .

550 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% изопропанол, 50% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 229 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t = 0.96$  мин и 235 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=1.44$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% изопропанол, 50% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент;

от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 151.6 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 212.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 151.7 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 213.

Пример 212.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер А).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.07 мин; 593 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 213.

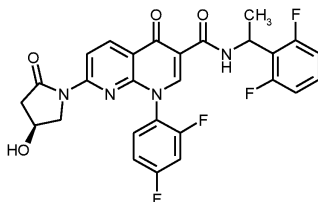
N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.42-7.32 (m, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.07 мин; 593 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 214.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)этил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 90 мг (0.15 ммоль, 65% чистоты) соединения из Примера 63А преобразовали с 34.4 мг (219 мкмоль) рац-1-(2,6-дифторфенил)этиламина в присутствии 55.4 мг (146 мкмоль) HATU и 35.5 мкл (204 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.44 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент) и получили 51.2 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.54-10.48 (m, 1H), 8.75-8.67 (m, 2H), 8.53-8.46 (m, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.02 мин; 541 [M+H]<sup>+</sup>.

39 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% изопропанол, 50% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 14.9 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub> = 1.14 мин и 12.9 мг (99% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=1.81 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% изопропанол, 50% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 14.3 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) соединения из Примера 215.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 9.8 мг (12% теор. вых., 100% чистоты) соединения из Примера 216.

Пример 215.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)этил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.54-10.49 (m, 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.52-8.47 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.99 мин; 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 216.

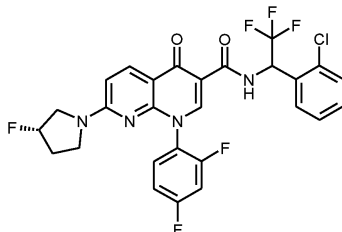
1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)этил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.54-10.48 (m, 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.68-5.57 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.98$  мин; 541 [M+H] $^+$ .

Пример 217.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



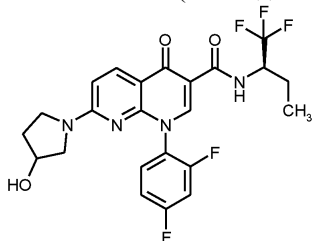
В соответствии с AAV3 150 мг (273 мкмоль, 96% чистоты) соединения из Примера 73А подвергли реакции с 41 мг (0.33 ммоль) (S)-3-фторпирролидин гидрохлорида и 0.21 мл (1.2 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.7 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 142 мг (90% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.62 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 3.84-3.06 (m, 4H), 2.34-1.96 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.40$  мин; 581 [M+H] $^+$ .

Пример 218.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 250 мг (626 мкмоль) соединения из Примера 88А подвергли реакции с 154 мг (939 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 238 мг (626 мкмоль) НАТУ и 153 мкл (876 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 6.3 мл диметилформамида. После очистки посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) 204 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.75 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 3.60-3.01 (m, 4H), 2.09-1.56 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.05$  мин; 497 [M+H] $^+$ .

169.9 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: Trenn. Метод: колонка: Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% изопропанол, 75% изогексан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 270 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 88 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=5.35$  мин и 75 мг (97% de) диастереомера 2  $R_t=5.91$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 30% изопропанол, 70% изогексан; температура: 30°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 270 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 60 мг (19% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 219.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством флэш-хроматографии (циклогек-



сан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 46 мг (14% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 220.

Пример 219.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.09-4.88 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.42-4.21 (m, 1H), 3.60-2.98 (m, 4H), 2.08-1.55 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.01$  мин; 497 [M+H] $^+$ .

Пример 220.

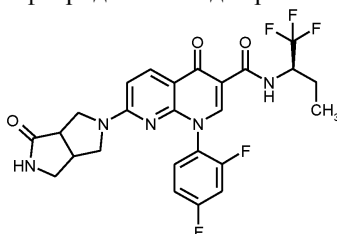
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.08-4.87 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.43-4.22 (m, 1H), 3.58-3.00 (m, 4H), 2.08-1.57 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.05$  мин; 497 [M+H] $^+$ .

Пример 221.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-[4-оксогексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В раствор 242 мг (381 мкмоль) смеси диастереомеров из Примера 83А в 3 мл ТГФ при 0°C добавили 476 мкл (1.90 ммоль) соляной кислоты (4 М в диоксане). Смесь повторно перемешивали 30 мин при 0°C и в течение ночи при КТ. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; (jn 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 168 мг (83% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.87-6.70 (br. s, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.92-2.88 (br. m, 8H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.74$  мин; 536 [M+H] $^+$ .

167 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 30% изопропанол, 70% изогексан; температура: 25°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 230 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 63.6 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=3.46$  мин и 67.9 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=6.09$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 30% изопропанол, 70% изогексан; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 41 мг (20% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 222.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 38 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 223.

Пример 222.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-[4-оксогексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.87-6.71 (br. s, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.93-2.89 (br. m, 8H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин; 536 [M+H] $^+$ .

## Пример 223.

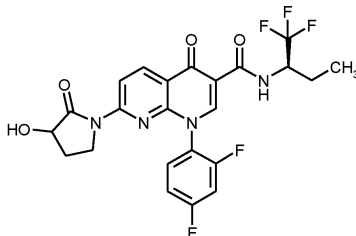
1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-[4-оксогексагидропиррол[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.87-6.70 (br. s, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.93-2.89 (br. m, 8H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин; 536 [M+H] $^+$ .

## Пример 224.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 150 мг (326 мкмоль) соединения из Примера 67А (97% чистоты) преобразовали с 33.0 мг (326 мкмоль) рац-3-гидрокси-2-пирролидин-2-она в присутствии 67.7 мг (490 мкмоль) карбоната калия, 7.3 мг (33 мкмоль) ацетата палладия(II) и 38 мг (65 мкмоль) ксантфоса в 3 мл диоксана. Реакционную смесь отфильтровали, повторно промыли ацетонитрилом, сгустили и осадок очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 92.5 мг (55% теор. вых. 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.96-1.59 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; 511 [M+H] $^+$ .

90 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 40% этанол, 60% изогексан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм)/

Получили (в порядке элюирования из колонки) 43 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=8.76$  мин и 46 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=10.65$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 40% этанол, 60% изогексан; температура: 30°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 36.6 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 225.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 36.7 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 226.

## Пример 225.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; 511 [M+H] $^+$ .

## Пример 226.

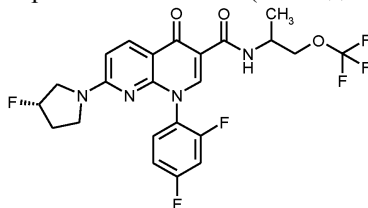
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.87$  мин; 511 [M+H] $^+$ .

Пример 227.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 150 мг (325 мкмоль) соединения из Примера 74А подвергли реакции с 48.9 мг (390 мкмоль) (S)-3-фторпирролидин гидрохлорида и 0.20 мл (1.1 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.45 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 141 мг (84% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 5.56-5.22 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.88-3.03 (m, 4H), 2.38-1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.13 мин; 515 [M+H]<sup>+</sup>.

135 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% этанол (mit 2% диэтиламин), 50% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм. Получили (в порядке элюирования из колонки) 50 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=1.02 мин и 57 мг (92.3% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=1.33 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralpak OZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% этанол (mit 2% диэтиламин), 50% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 40.5 мг (24% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 228.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 46.7 мг (28% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 229.

Пример 228.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.55-5.24 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.82-3.05 (m, 4H), 2.35-1.99 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.09 мин; 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 229.

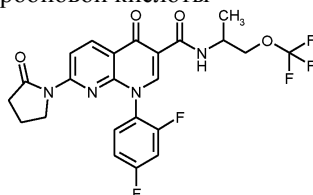
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 5.57-5.22 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.83-3.03 (m, 4H), 2.36-1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.08 мин; 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 230.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с ААV2 150 мг (325 мкмоль) соединения из Примера 74А подвергли реакции с 27.6 мг (325 мкмоль) пирролидин-2-она в присутствии 67.3 мг (487 мкмоль) карбоната калия, 13 мг

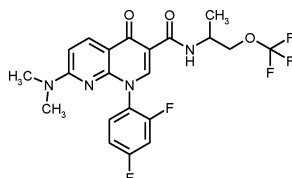
(58 мкмоль) ацетата палладия(II) и 34 мг (58 мкмоль) ксантофоса в 4 мл диоксана. Исходный продукт растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 3.3 мг (2% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.92 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.04 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 231.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(диметиламино)-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



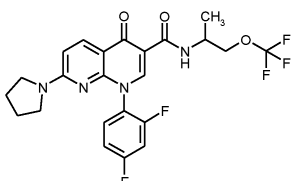
В соответствии с AAV1 100 мг (290 мкмоль) соединения из Примера 36A подвергли реакции с 78.0 мг (434 мкмоль) (+)-1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорид (Оборотность: +10°, с=0.4000 г/100 мл, MeOH, 20°C) в присутствии 110 мг (290 мкмоль) HATU и 151 мкл (869 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. Смесь 1 мл водной 1 М соляной кислоты и 10 мл воды добавили, осадок откачали и в течение ночи высушили в высоком вакууме. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 80 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения (нерацемическая смесь).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.94 (br. s, 6H), 1.25 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.12 мин; 471 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 232.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(пирролидин-1-ил)-N-[1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



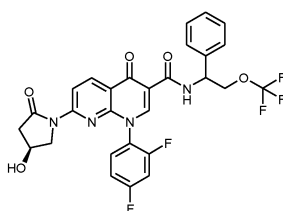
В соответствии с AAV1 100 мг соединения из Примера 57A подвергли реакции с 72.5 мг (404 мкмоль) (+)-1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорида (Оборотность: +10°, с=0.4000 г/100 мл, MeOH, 20°C) в присутствии 102 мг (269 мкмоль) HATU и 141 мкл (808 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. В смесь добавили 1 мл водной 1 М соляной кислоты и 10 мл воды, осадок откачали и сушили в течение ночи в высоком вакууме. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 97 мг (72% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения (нерацемическая смесь).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.50-3.35 (br. s, 2H), 3.23-3.02 (br. s, 2H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.25 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.21 мин; 497 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 233.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-фенил-2-(трифторметокси)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



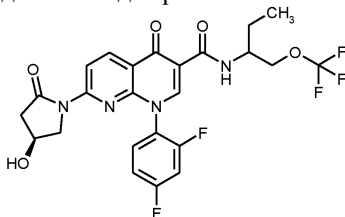
В соответствии с AAV2 200 мг (363 мкмоль) соединения из Примера 75А (95% чистоты) подвергли реакции с 36.7 мг (363 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 75.2 мг (544 мкмоль) карбоната калия, 8.1 мг (36 мкмоль) ацетата палладия(II) и 42 мг (73 мкмоль) ксантфоса в 3.6 мл диоксана. Исходный продукт дважды очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 37.8 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения (нерацемическая смесь).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; 589 [M+H] $^+$ .

Пример 234.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)-бутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



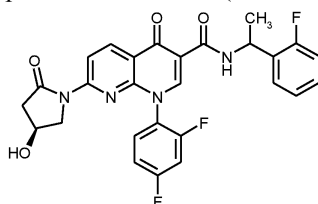
В соответствии с AAV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 76А подвергли реакции с 21.2 мг (210 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 103 мг (315 мкмоль) карбоната цезия, 8.5 мг (38 мкмоль) ацетата палладия(II) и 18 мг (31 мкмоль) ксантфоса в 2.1 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и препаративной тонкослойной хроматографии (1 мм кремний-чашки, 20×20 см, циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты = 35/65). Содержащую продукт фракцию посредством УФ-детекции в видимой области спектра очистили и элюировали этиловым эфиром уксусной кислоты от силикагеля. Смесь отфильтровали над целитом и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок лиофилизировали из воды/ацетонитрила и 17 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.90 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.13 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.99$  мин; 541 [M+H] $^+$ .

Пример 235.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2-фторфенил)этил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



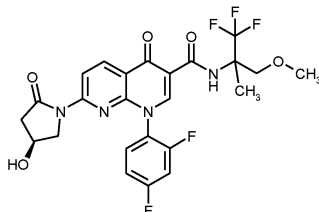
В соответствии с AAV2 97.0 мг (212 мкмоль) соединения из Примера 77А подвергли реакции с 21.4 мг (212 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 104 мг (318 мкмоль) карбоната цезия, 8.6 мг (38 мкмоль) ацетата палладия(II) и 18 мг (31 мкмоль) ксантфоса в 2 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и лиофилизировали из ацетонитрила/воды. Получили 45.8 мг (41% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.44-5.26 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин; 523 [M+H] $^+$ .

## Пример 236.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метокси-2-метилпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



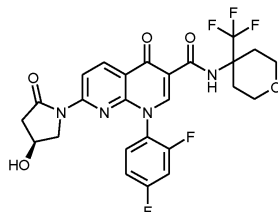
В соответствии с AAV2 110 мг (231 мкмоль) соединения из Примера 78А подвергли реакции с 23.3 мг (231 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 96.9 мг (297 мкмоль) карбоната цезия, 8.0 мг (36 мкмоль) ацетата палладия(II) и 18 мг (31 мкмоль) ксантфоса в 2.3 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и препаративной тонкослойной хроматографии (1 мм кремний-чашки, 20×20 см, дихлорметан/метанол = 95/5). Содержащую продукт фракцию посредством УФ-детекции в видимой области спектра получили, очистили и элюировали этиловым эфиром уксусной кислоты от силикагеля. Смесь отфильтровали над целитом и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок лиофилизировали из воды/ацетонитрила и получили 49 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.50 (br. s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.96 мин; 541 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 237.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[4-(трифторметил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



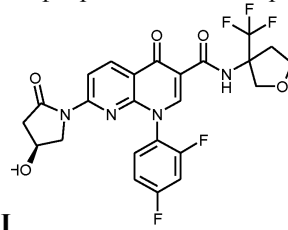
В соответствии с AAV2 106 мг (217 мкмоль) соединения из Примера 79А подвергли реакции с 21.9 мг (217 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 106 мг (326 мкмоль) карбоната цезия, 8.8 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 23 мг (39 мкмоль) ксантфоса в 2.3 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и дважды посредством препаративной тонкослойной хроматографии (1 мм кремний-чашки, 20×20 см, циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты = 1/1, затем дихлорметан/метанол = 90/10). Содержащую продукт фракцию посредством УФ-детекции в видимой области спектра гетачт, очистили и элюировали этиловым эфиром уксусной кислоты соответственно дихлорметаном от силикагеля. Смесь отфильтровали через мелкий фильтр и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок лиофилизировали из воды/ацетонитрила и 42.8 мг (35% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 4): R<sub>t</sub>=2.83 мин; 553 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 238.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3-(трифторметил)-тетрагидрофуран-3-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



I

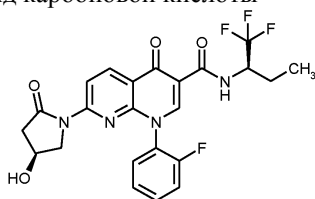
В соответствии с AAV1 82 мг (0.13 ммоль, 65% чистоты) соединения из Примера 63А преобразовали с 30.9 мг (199 мкмоль) рац-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-амина в присутствии 50.5 мг (133 мкмоль) НАТУ и 32.0 мкл (186 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.3 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 39.8 мг (56% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.90$  мин; 539 [M+H] $^+$ .

Пример 239.

1-(2-Фторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



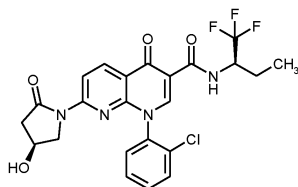
В соответствии с AAV2 130 мг (304 мкмоль) соединения из Примера 82А подвергли реакции с 30.7 мг (304 мкмоль) (S)-(-)-4-гидрокси-2-пирролидинона в присутствии 149 мг (456 мкмоль) карбоната цезия, 12 мг (55 мкмоль) ацетата палладия(II) и 63.3 мг (109 мкмоль) ксантофоса в 6 мл диоксана. Исходный продукт разбавили 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 51.3 мг (35% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.23 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.96$  мин; 493 [M+H] $^+$ .

Пример 240.

1-(2-Хлорфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь атропоизомеров)



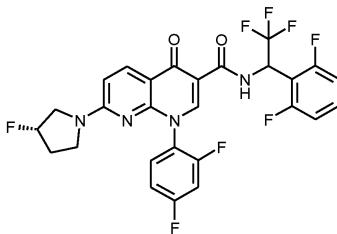
В соответствии с AAV1 30 мг (75 мкмоль) соединения из Примера 64А подвергли реакции с 18.4 мг (113 мкмоль) (R)-1,1,1-трифтор-2-бутиламин гидрохлорида в присутствии 29 мг (75 мкмоль) НАТУ и 39 мкл (0.23 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.8 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 23 мг (60% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения (в качестве смеси атропоизомеров).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин; 509 [M+H] $^+$ .

## Пример 241.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 150 мг (283 мкмоль) соединения из Примера 80А подвергли реакции с 43 мг (0.28 ммоль) (S)-3-фторпирролидин гидрохлорида и 0.17 мл (0.99 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.3 мл диметилформамида. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 119 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89-7.69 (m, 1H), 7.67-7.51 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49-6.38 (m, 1H), 5.57-5.23 (m, 1H), 3.86-3.44 (m, 3H), 3.25-3.01 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.31$  мин; 583 [M+H] $^+$ .

131 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 57 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=4.13$  мин и 58 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=5.55$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол + 0.2% диэтиламин; температура: 40°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 235 нм].

## Пример 242.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89-7.69 (m, 1H), 7.68-7.51 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 6.88-6.73 (m, 1H), 6.50-6.34 (m, 1H), 5.57-5.21 (m, 1H), 3.87-3.34 (m, 3H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.34-1.94 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.36$  мин; 583 [M+H] $^+$ .

## Пример 243.

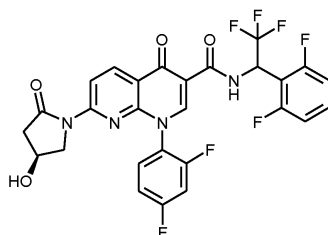
1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.90-7.69 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49-6.37 (m, 1H), 5.58-5.21 (m, 1H), 3.86-3.34 (m, 3H), 3.24-3.00 (m, 1H), 2.34-1.97 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.34$  мин; 583 [M+H] $^+$ .

## Пример 244.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 200 мг (377 мкмоль) соединения из Примера 80А подвергли реакции с 45.8 мг (453 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 78.3 мг (566 мкмоль) карбоната калия, 17 мг (75 мкмоль) ацетата палладия(II) и 44 мг (75 мкмоль) кантфоса в 3.4 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил



до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 168 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; 595 [M+H] $^+$ .

133 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; температура: 23°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 53.9 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=2.12$  мин и 52.2 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=3.03$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; температура: 30°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 245.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; 595 [M+H] $^+$ .

Пример 246.

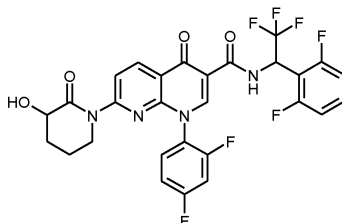
1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.37 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.50-6.38 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (br. d, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.00$  мин; 595 [M+H] $^+$ .

Пример 247.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 150 мг (283 мкмоль) соединения из Примера 80А подвергли реакции с 39.1 мг (340 мкмоль) рац-3-гидрокси-пирролидин-2-она в присутствии 58.7 мг (425 мкмоль) карбоната калия, 13 мг (57 мкмоль) ацетата палладия(II) и 33 мг (57 мкмоль) ксантофоса в 2.5 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 102 мг (59% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.11$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

91.2 мг указанного в заголовке соединения (рацемическая смесь диастереомеров) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры и диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; температура: 25°C; поток: 50 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 17.8 мг диастереомера 1 (96.5% de)  $R_t=3.19$  мин, 14.5 мг (95% de) диастереомера 2  $R_t=4.21$  мин, 17.4 мг (97% de) диастереомера 3  $R_t=6.11$  мин и 14.5 мг (97% de) диастереомера 4  $R_t=10.80$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка : Daicel AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; температура: RT; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 248.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.12$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

Пример 249.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.37-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.51-6.38 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

Пример 250.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 3).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.37-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.12$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

Пример 251.

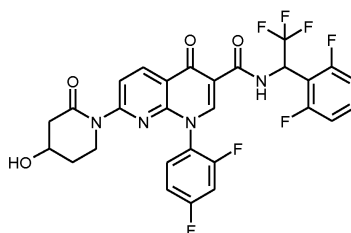
1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 4).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

Пример 252.

рац-1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV2 150 мг (283 мкмоль) соединения из Примера 80А подвергли реакции с 39.1 мг (340 мкмоль) рац-4-гидрокси-2-оксопиперидин-2-она в присутствии 58.7 мг (425 мкмоль) карбоната калия, 13 мг (57 мкмоль) ацетата палладия(II) и 33 мг (57 мкмоль) ксантофоса в 2.5 мл диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 113 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.38-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.94-7.76 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 3H), 6.51-6.38 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.12$  мин; 609 [M+H] $^+$ .

100 мг указанного в заголовке соединения (рацемическая смесь диастереомеров) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры и диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 22 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=8.70$  мин, 24 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=11.80$  мин, 24 мг (99.5% de) диастереомера 3  $R_t=6.47$  мин и 24 мг (99.5% de) диастереомера 4  $R_t=5.94$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка : Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% этанол; температура: 40°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 253.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.39-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.94-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.99 мин; 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 254.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.47-2.37-(m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.00 мин; 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 255.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 3).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.38-11.32 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.99 мин; 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 256.

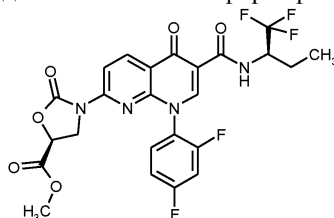
1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-2-оксопиперидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 4).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.35 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.00 мин; 609 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 257.

(5S)-3-[8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[[[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-метиловый эфир карбоновой кислоты



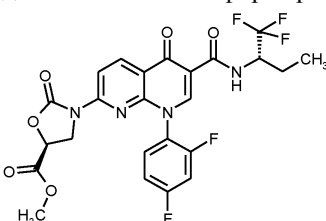
В соответствии с ААV2 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 39.1 мг (269 мкмоль) соединения из Примера 96 в присутствии 46.5 мг (269 мкмоль) карбоната калия, 10 мг (45 мкмоль) ацетата палладия(II) и 26 мг (45 мкмоль) ксантофоса в 2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 101 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.63 (br. t, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.18 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub>=2.07 мин; 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 258.

(5S)-3-[8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[[[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-метиловый эфир карбоновой кислоты



В соответствии с ААV2 500 мг (1.12 ммоль, 94% чистоты) соединения из Примера 68А подвергли

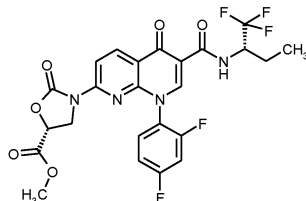
реакции с 195 мг (1.35 ммоль) соединения из Примера 96 в присутствии 233 мг (1.68 ммоль) карбоната калия, 50.4 мг (224 мкмоль) ацетата палладия(II) и 130 мг (224 мкмоль) ксантфоса в 10 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 504 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.18 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.13$  мин; 555 [M+H] $^+$ .

Пример 259.

(5R)-3-[8-(2,4-Дифторфенил)-5-оксо-6-[[[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-метиловый эфир карбоновой кислоты



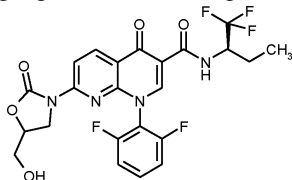
В соответствии с AAV2 500 мг (1.12 ммоль, 94% чистоты) соединения из Примера 68А подвергли реакции с 195 мг (1.35 ммоль) соединения из Примера 99 в присутствии 233 мг (1.68 ммоль) карбоната калия, 50.4 мг (224 мкмоль) ацетата палладия(II) и 130 мг (224 мкмоль) ксантфоса в 10 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт разбавили ацетонитрилом и водой и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 497 мг (80% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59-1.74 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.14$  мин; 555 [M+H] $^+$ .

Пример 260.

рац-1-(2,6-Дифторфенил)-7-[5-(гидроксиэтил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



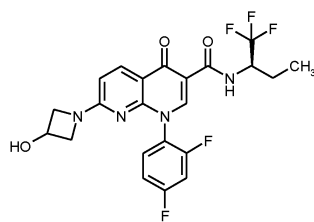
В соответствии с AAV2 40 мг (89.7 мкмоль, 99% чистоты) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 12.6 мг (108 мкмоль) рац-5-(гидроксиэтил)-1,3-оксазолидин-2-она в присутствии 18.6 мг (135 мкмоль) карбоната калия, 4.0 мг (18 мкмоль) ацетата палладия(II) и 10 мг (18 мкмоль) ксантфоса в 1 мл 1,4-диоксана. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом и водой, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и дополнительно очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 10 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59-1.75 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.69-7.80 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t=1.88$  мин; 527 [M+H] $^+$ .

Пример 261.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



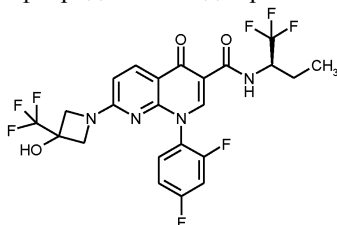
В соответствии с ААV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 14.7 мг (135 мкмоль) 3-гидроксиазетидин гидрохлорида и 68 мкл (0.39 ммоль) N,N-диизопропиламина в 0.5 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили соответственно 0.5 мл ацетонитрила и воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 50.7 мг (93% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.96 (t, 3H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 3.50-3.81 (br. m, 2H), 3.89-4.32 (br. m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.00 мин; 483 [M+H] $^+$ .

Пример 262.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



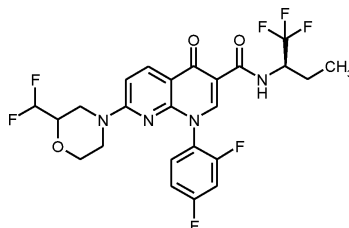
В соответствии с ААV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 19.0 мг (135 мкмоль) 3-(трифторметил)азетидин-3-ола и 68 мкл (0.39 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.5 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 51.9 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 3.67-4.51 (br. m, 4H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.42 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.14 мин; 551 [M+H] $^+$ .

Пример 263.

7-[2-(Дифторметил)морфолин-4-ил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 36.9 мг (269 мкмоль) рац-2-(дифторметил)морфолин и 137 мкл (785 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида. Реакционный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 103 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.48-7.70 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.66-8.69 (m, 1H), 10.43 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.19 мин; 547 [M+H] $^+$ .

98 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 46 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=6.27$  мин и 46 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=7.92$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OX-3 5 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 30% этанол, 70% изогексан; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 (Пример 264) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 38.4 мг (31% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 264.

Диастереомер 2 (Пример 265) дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 40.1 мг (32% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 265.

Пример 264.

7-[2-(Дифторметил)морфолин-4-ил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.20$  мин; 547 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 265.

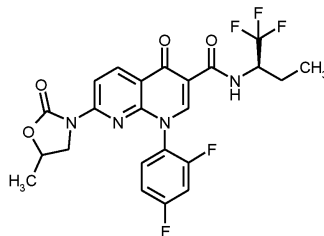
7-[2-(Дифторметил)морфолин-4-ил]-1-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.67-4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.20$  мин; 547 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 266.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[5-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



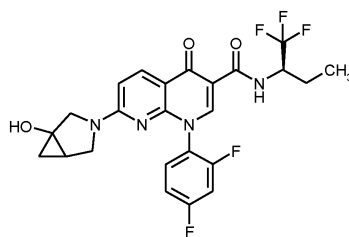
В соответствии с AAV2 100 мг (222 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 26.9 мг (266 мкмоль) рац-5-метил-1,3-оксазолидин-2-она в присутствии 36.8 мг (266 мкмоль) карбоната калия, 3.5 мг (16 мкмоль) ацетата палладия(II) и 26 мг (44 мкмоль) ксантфоса в 2 мл 1,4-диоксана. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 1 мл DMSO. Осадок откачали, высушили в высоком вакууме и получили 24.5 мг (21.6% теор. вых. 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.31-1.40 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.21 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.14$  мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 267.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 19.2 мг (135 мкмоль) рац-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 68.0 мкл (393 мкмоль) N,N-диизопропиламина в 0.5 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 41.4 мг (72% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0.32-0.50 (m, 1H), 0.89-1.09 (m, 4H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 3.04-3.95 (m, 4H), 4.66-4.81 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.66-6.82 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 1H), 7.75-7.86 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.98 мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>. 35 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% 2-пропанол, 75% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 15.4 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=1.34 мин и 20.1 мг (97% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=1.59 мин.

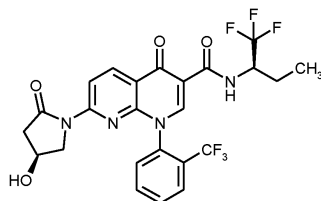
[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak OZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 8.8 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 314.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 8.4 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 315.

Пример 268.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторметил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



А. В соответствии с ААV2 55.0 мг (115 мкмоль) соединения из Примера 92А преобразовали с 11.6 мг (115 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 56.3 мг (173 мкмоль) карбоната цезия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (41 мкмоль) ксантфоса в 2.3 мл 1,4-диоксана. Затем смесь разбавили 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 22 мг (35% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде смеси атропоизомеров.

В. По аналогии с описанным в А проведением испытания 56 мг (117 мкмоль) соединения из Примера 93А преобразовали с 11.9 мг (117 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 57.3 мг (176 мкмоль) карбоната цезия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (41 мкмоль) ксантфоса в 2.3 мл 1,4-диоксана. Затем смесь разбавили 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; (jn 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 27 мг (42% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения в виде смеси атропоизомеров.

С: Смеси атропоизомеров из А и В объединили и объединенные смеси затем разделили посредст-

вом хиральной ВЭЖХ на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 30% этанол, 70% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 22 мг атропоизомера 1 (90% de)  $R_t=3.99$  мин и 18 мг (83% de) атропоизомера 2  $R_t=4.79$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 30% этанол, 70% изогексан с 0.2% диэтиламин; температура: 50°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 270 нм].

Атропоизомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 16.8 мг (26.6% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 269.

Атропоизомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 20.1 мг (32% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 270.

Пример 269.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторометил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.24 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; 543 [M+H] $^+$ .

Пример 270.

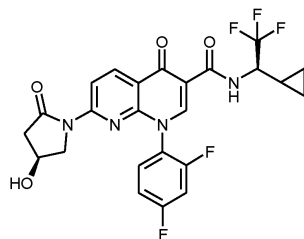
7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-[2-(трифторометил)фенил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.23 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.87$  мин; 543 [M+H] $^+$ .

Пример 271.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 74.0 мг (167 мкмоль, 90.8% чистоты) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 32.3 мг (184 мкмоль) (R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида (J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349) в присутствии 63.7 мг (167 мкмоль) NATU и 70 мкл (0.40 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.9 мл диметилформамида. Добавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и 10 мл воды и трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве DCM и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 75.3 мг (86% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

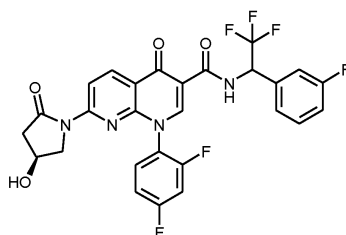
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.29-0.38 (m, 1H), 0.51-0.71 (m, 3H), 1.18-1.28 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.36 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; 523 [M+H] $^+$ .

Пример 272.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)





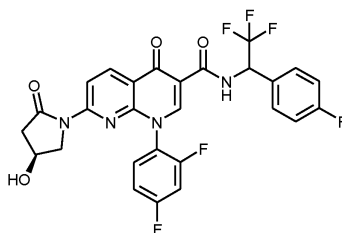
В соответствии с ААV1 170 мг (352 мкмоль, 83% чистоты) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 102 мг (527 мкмоль) рац-2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этанамин в присутствии 134 мг (352 мкмоль) НАТУ и 86 мкл (0.49 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.5 мл диметилформамида. Добавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и 10 мл воды и трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве DCM и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 107 мг (53% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 2.31-2.42, 2.88-3.00 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.76-7.94 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.21 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.04 мин; 577 [M+H] $^+$ .

Пример 273.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



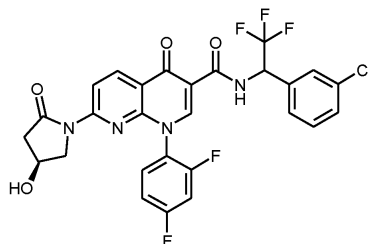
В соответствии с ААV1 170 мг (352 мкмоль, 83% чистоты) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 81.5 мг (422 мкмоль) рац-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этанамин в присутствии 134 мг (352 мкмоль) НАТУ и 86 мкл (0.49 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.5 мл диметилформамида. Добавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и 10 мл воды и трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 98 мг (48% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 2.32-2.42 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.09-6.21 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.77-7.93 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.20 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.03 мин; 577 [M+H] $^+$ .

Пример 274.

N-[1-(3-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV1 170 мг (352 мкмоль, 83% чистоты) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 88.4 мг (422 мкмоль) рац-1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 134 мг (352 мкмоль) НАТУ и 86 мкл (0.49 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.5 мл диметилформамида. Добавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и 10 мл воды и трижды экстрагировали 10 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида

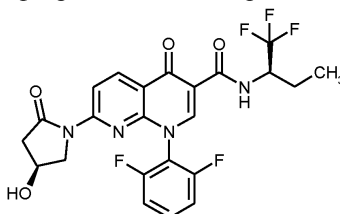
натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в небольшом количестве дихлорметана и очистили посредством флэш-хроматографии (циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 127 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 2.31-2.42 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.51-7.71 (m, 5H), 7.77-7.94 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.22 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.15$  мин; 593 [M+H] $^+$ .

Пример 275.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



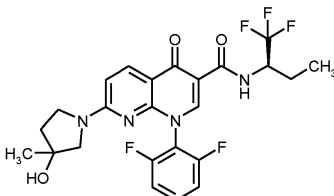
В соответствии с AAV2 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 86А преобразовали с 22.7 мг (224 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 109 мг (336 мкмоль) карбоната цезия, 9.1 мг (40 мкмоль) ацетата палладия(II) и 47 мг (81 мкмоль) ксантофоса в 5 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили 2 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 33.2 мг (29% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.13 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; 511 [M+H] $^+$ .

Пример 276.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 41.2 мг (269 мкмоль, 90% чистоты) рац-3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорида и 137 мкл (785 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида. Смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила, и сырьевой раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 96.4 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.90/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.23-3.40 (m, 1H, частично при пике DMSO), 3.49-3.59 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.00$  мин; 511 [M+H] $^+$ .

90 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 43 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=6.98$  мин и 45 мг (94% de) диастереомера 2  $R_t=7.36$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralpak ID-3 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и

получили 35.8 мг (31% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 276.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 36.0 мг (31% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 277.

Пример 277.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.91/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 1H, частично при пике DMSO), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.01 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 278.

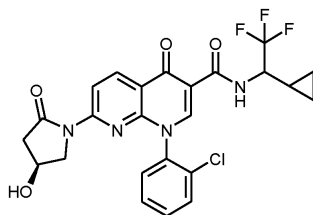
1-(2,6-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.91/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H, частично при пике DMSO), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.01 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 279.

1-(2-Хлорфенил)-N-[1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



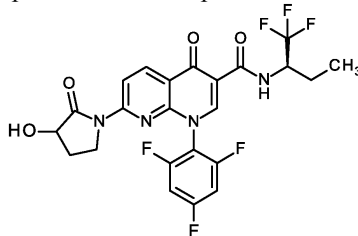
В соответствии с AAV1 30 мг (75 мкмоль) соединения из Примера 64А подвергли реакции с 19.8 мг (11.3 мкмоль) рац-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 29 мг (75 мкмоль) НАТУ и 39 мкл (0.23 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.77 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 25.8 мг (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 0.30-0.40 (m, 1H), 0.50-0.71 (m, 3H), 1.18-1.29 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 10.38 (dd, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.02 мин; 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 280.

7-[3-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 150 мг (323 мкмоль) соединения из Примера 100С преобразовали с 32.7 мг (323 мкмоль) 3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 15166-68-4) в присутствии 67.1 мг (485 мкмоль) карбоната калия, 13 мг (58 мкмоль) ацетата палладия(II) и 67.4 мг (116 мкмоль) ксантофоса в 2.97 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении и разбавили 3 мл ацетонитрила и 1 мл 1н. водной соляной кислоты, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 118.4 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.00 мин; 529 [M+H]<sup>+</sup>.

110 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 41.4 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=2.27 мин и 44.8 мг (93% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=2.67 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OZ-3 3 мкм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 37.0 мг (22% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 281.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 39.8 мг (23% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 282.

Пример 281.

7-[3-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.97-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 282.

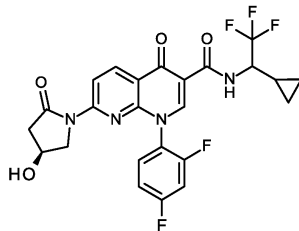
7-[3-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 283.

N-[(1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 560 мг (1.22 ммоль) соединения из Примера 101А преобразовали с 124 мг (1.22 ммоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 68108-18-9) в присутствии 254 мг (1.84 ммоль) карбоната калия, 49.4 мг (220 мкмоль) ацетата палладия(II) и 255 мг (440 мкмоль) ксантофоса в 11.2 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок подкислили 1н. водной соляной кислоты и разбавили дихлорметаном. Исходный продукт очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) и получили 316 мг (49% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.06 мин; 523 [M+H]<sup>+</sup>.

310 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% этанол, 50% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 145 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=2.95 мин и 128 мг (100% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=5.61 мин.

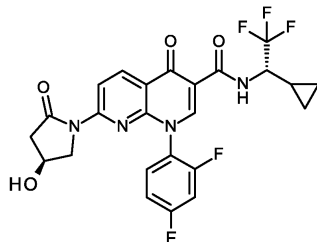
[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiraltek IE-3 3 мкм; элюент: 50% этанол, 50% изогексан; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 129.7 мг (20% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 284.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 112 мг (17% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 271.

Пример 284.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1)

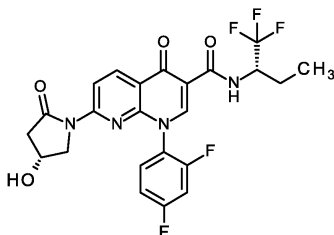


<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 285.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



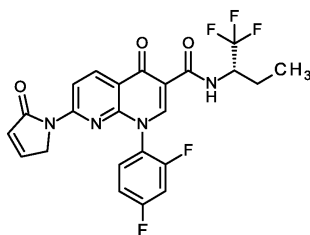
В соответствии с AAV2 140 мг (314 мкмоль) соединения из Примера 68А преобразовали с 38.1 мг (377 мкмоль) (4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 22677-21-0) в присутствии 65.1 мг (471 мкмоль) карбоната калия, 7.1 мг (31 мкмоль) ацетата палладия(II) и 18 мг (31 мкмоль) ксантфоса в 3.1 мл 1,4-диоксана. После реакции в течение ночи при 80°C добавили 0.1 экв. ацетата палладия(II) и 0.1 экв. ксантфоса и перемешивали дополнительные 3 ч. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок растворили 0.5 мл воды и 3 мл ацетонитрила, отфильтровали и исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 63.2 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87-8.83 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.83 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 286.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



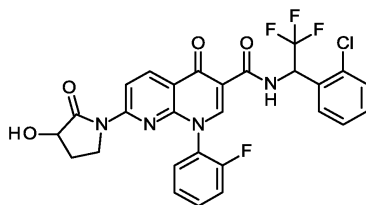
В раствор 47 мг (92 мкмоль) соединения из Примера 285 в 737 мкл толуола добавили 40 мг (74 мкмоль) тетрабутиламмоний-трифенилдифторсиликата и 40.0 мкл (230 мкмоль) диизопропилэтиламина. Смесь повторно перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и после этого добавили 61.2 мг (203 мкмоль) перфторбутан-1-фторида сульфоновой кислоты. Смесь повторно перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем удалили все летучие вещества при пониженном давлении. Осадок перемешивали с 4 мл ацетонитрила и 2 мл воды. Осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 19.6 мг (37% теор. вых., 85% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.13 мин; 493 [M+H] $^+$ .

Пример 287.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2-фторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (рацемическая смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 75.0 мг (196 мкмоль) соединения из Примера 33В подвергли реакции с 61.5 мг (293 мкмоль) рац-1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 74.4 мг (196 мкмоль) НАТУ и 102 мкл (587 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 94.5 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.82-7.41 (m, 8H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.11 мин; 575 [M+H] $^+$ .

90 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) посредством двух хиральных ВЭЖХ разделили на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 100% этанол, температура: 45°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм и колонка Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 35% этанол, 65% изогексан, температура: 45°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 12 мг (энантиомер 1 диастереомера 1, 93% de)  $R_t$ =6.29 мин, 15 мг (энантиомер 1 диастереомера 2, 100% de)  $R_t$ =6.93 мин, 15 мг (энантиомер 2 диастереомера 2, 80% de)  $R_t$ =10.88 мин и 19 мг (энантиомер 2 диастереомера 1, 100% de)  $R_t$ =13.11 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 100% этанол; поток: 1 мл/мин; температура: 45°C; УФ-детекция: 220 нм].

Энантиомер 1 диастереомера 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 11.3 мг (10% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 288.

Энантиомер 1 диастереомера 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 12.8 мг (11% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 289.

Энантиомер 2 диастереомера 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ко-

лонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 14.2 мг (13% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 290.

Энантиомер 2 диастереомера 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 15.7 мг (14% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 291.

Пример 288.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.57 (m, 1H), 7.82-7.40 (m, 8H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.11 мин; 575 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 289.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.81-7.42 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.83-1.65 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.14 мин; 575 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 290.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.81-7.41 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 1H). протонный резонанс при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.11 мин; 575 [M+H]<sup>+</sup>.

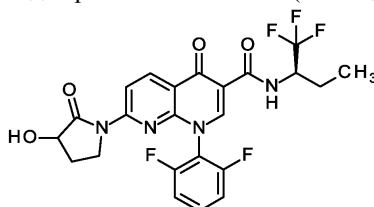
Пример 291.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.82-7.40 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.11 мин; 575 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 292.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 150 мг (336 мкмоль) соединения из Примера 86А преобразовали с 34.0 мг (336 мкмоль) 3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 15166-68-4) в присутствии 69.8 мг (505 мкмоль) карбоната калия, 14 мг (61 мкмоль) ацетата палладия(II) и 70.1 мг (121 мкмоль) ксантофоса в 3.09 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении и смесь разбавили 3 мл ацетонитрила и подкислили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 127.3 мг (73% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.95-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.87 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

120 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 45% этанол, 55% изогексан; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 52.5 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=1.13 мин и 45.5 мг (94% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=1.25 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% этанол, 50% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и

получили 40.7 мг (23% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 293.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 41.1 мг (24% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 294.

Пример 293.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.96-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.98 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

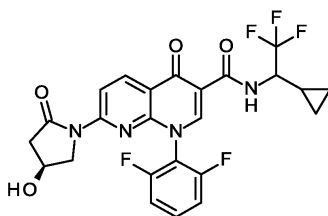
Пример 294.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1 ч частично при водном сигнале), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.99 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.98 мин; 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 295.

N-[1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 100 мг (218 мкмоль) соединения из Примера 102А преобразовали с 22.1 мг (218 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 68108-18-9) в присутствии 45.3 мг (328 мкмоль) карбоната калия, 8.8 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 46 мг (79 мкмоль) ксантфоса в 2 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок подкислили 1н. водной соляной кислоты, разбавили 5 мл ацетонитрила, отфильтровали и исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 68.9 мг (60% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.28 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.05 мин; 523 [M+H]<sup>+</sup>.

65 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 250×20 мм; элюент: 30% этанол, 70% изогексан; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 17.3 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=2.16 мин и 17.9 мг (100% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=3.39 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 16.9 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 296.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 17.7 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 297.

Пример 296.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.84 мин; 523 [M+H]<sup>+</sup>.



Альтернативно указанное в заголовке соединение может быть также получено в соответствии с AAV2 посредством взаимодействия соединения из Примера 103А с (4S)-4-гидроксипирролидин-2-оном (CAS 68108-18-9).

Пример 297.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

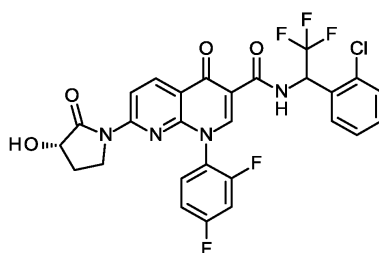
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.28 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.84 мин; 523 [M+H]<sup>+</sup>.

Альтернативно указанное в заголовке соединение может быть также получено в соответствии с AAV2 посредством взаимодействия соединения из Примера 104А с (4S)-4-гидроксипирролидин-2-оном (CAS 68108-18-9).

Пример 298.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



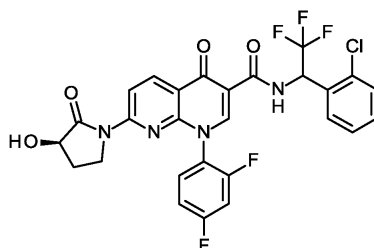
В соответствии с AAV2 439 мг (798 мкмоль, 96% чистоты) соединения из Примера 73А преобразовали с 99.8 мг (957 мкмоль) (3S)-3-гидроксипирролидин-2-она (CAS 34368-52-0) в присутствии 132 мг (957 мкмоль) карбоната калия, 18 мг (80 мкмоль) ацетата палладия(II) и 92.3 мг (160 мкмоль) ксантфоса в 79 мл 1,4-диоксана. Затем в исходную смесь добавили 50 мл воды и трижды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Водные фазы подкислили 1н. водной соляной кислоты и повторно экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 280 мг (59% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.20 мин; 593 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 299.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 606 мг (987 мкмоль, 86% чистоты) соединения из Примера 73А преобразовали с 123 мг (1.18 ммоль) (3R)-3-гидроксипирролидин-2-она (CAS 77510-50-0) в присутствии 164 мг (1.18 ммоль) карбоната калия, 22 мг (99 мкмоль) ацетата палладия(II) и 114 мг (197 мкмоль) ксантфоса в 99 мл 1,4-диоксана. После реакции в течение ночи добавили дополнительные 0.1 экв. ацетата палладия(II) и 0.2 экв. ксантфоса и перемешивали в течение 2.5 ч при 80°C. Затем в исходную смесь добавили 50 мл воды, подкислили 1н. водной соляной кислоты и трижды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 284 мг (49% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

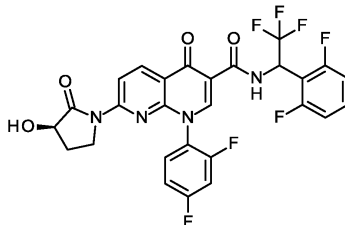
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.92-

7.76 (m, 1H), 7.67-7.47 (m, 5H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.53-6.41 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.69$  мин; 593 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 300.

1-(2,4-Дифторфенил)-N-[1-(2,6-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



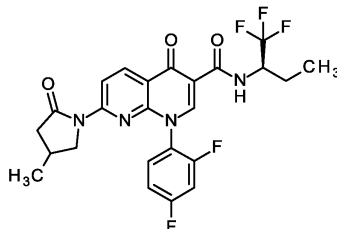
В соответствии с AAV2 428 мг (719 мкмоль, 89% чистоты) соединения из Примера 80А преобразовали с 89.9 мг (863 мкмоль) (3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она (CAS 77510-50-0) в присутствии 123 мг (863 мкмоль) карбоната калия, 16 мг (72 мкмоль) ацетата палладия(II) и 83.2 мг (144 мкмоль) ксантофоса в 72 мл 1,4-диоксана. Затем в исходную смесь добавили 50 мл воды, подкислили 1н. водной соляной кислоты и трижды экстрагировали 30 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 266 мг (62% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.93-7.74 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.08$  мин; 595 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 301.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 200 мг (449 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 49.2 мг (471 мкмоль) 4-метил-2-пирролидинона (рацемат) в присутствии 93.0 мг (673 мкмоль) карбоната калия, 18 мг (81 мкмоль) ацетата палладия(II) и 93.5 мг (162 мкмоль) ксантофоса в 4 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок растворили 2 мл 1н. водной соляной кислоты и 8 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 92.9 мг (40% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.19$  мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

89 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 25°C; поток: 20.2 мл/мин; УФ-детекция: 265 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 45.4 мг диастереомера 1 (100% de)  $R_t=3.42$  мин и 37.1 мг (100% de) диастереомера 2  $R_t=3.93$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и

получили 33.6 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 302.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 26.9 мг (12% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 303.

Пример 302.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.27 мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 303.

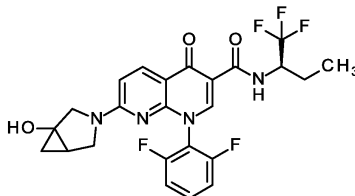
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.27 мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 304.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 240 мг (538 мкмоль) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 80.7 мг (565 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат, 95% чистоты) и 328 мкл (1.88 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили 0.5 мл ацетонитрила и 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 158.6 мг (57% теор. вых., 98.7% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 0.5H), 3.72-3.60 (m, 0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.17-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.99 мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

150 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 69.0 мг диастереомера 1 (100% de) R<sub>t</sub>=1.74 мин и 50.9 мг (98% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=2.48 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak OX-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% 2-пропанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 48.6 мг (18% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 305.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 41.5 мг (15% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 306.

Пример 305.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m,

0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.48 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.47-0.36 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 306.

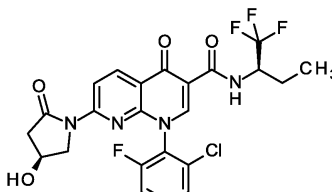
1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.59 (m, 0.5H), 3.54-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.46-0.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 307.

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



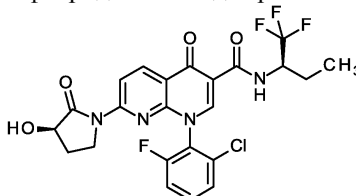
В соответствии с AAV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 105С преобразовали с 21.9 мг (216 мкмоль) (S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин в присутствии 44.8 мг (325 мкмоль) карбоната калия, 8.7 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 45 мг (78 мкмоль) ксантофоса в 1.98 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок подкислили 1н. водной соляной кислоты и растворили 3 мл ацетонитрила, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 57.1 мг (50% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.78-7.56 (m, 3H), 5.32 (d, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.01$  мин; 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 308.

1-(2-Хлор-6-фторфенил)-7-[(3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



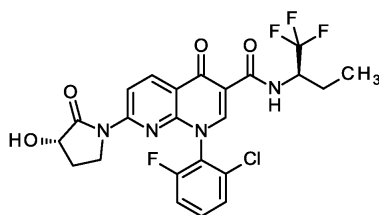
В соответствии с AAV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 105С преобразовали с 21.9 мг (216 мкмоль) (R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин в присутствии 44.8 мг (325 мкмоль) карбоната калия, 8.7 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 45 мг (78 мкмоль) ксантофоса в 1.98 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок подкислили 1н. водной соляной кислоты и растворили 5 мл ацетонитрила, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 57.5 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.17-10.11 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.76-7.55 (m, 3H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 309.

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



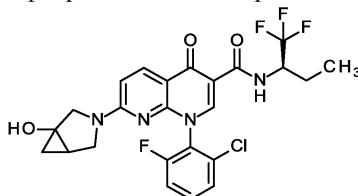
В соответствии с ААV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 105С преобразовали с 21.9 мг (216 мкмоль) (S)-3-гидрокси-пирролидинон в присутствии 44.8 мг (325 мкмоль) карбоната калия, 8.7 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 45 мг (78 мкмоль) ксантофоса в 1.98 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок подкислили 1н. водной соляной кислоты и растворили 3 мл ацетонитрила, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 63.3 мг (55% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.14 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.76-7.54 (m, 3H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.91 мин; 527 [M+H] $^+$ .

Пример 310.

1-(2-Хлор-6-фторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



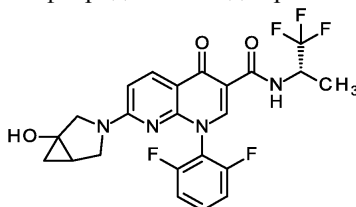
В соответствии с ААV3 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 105С подвергли реакции с 35.5 мг (238 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат, 91% чистоты) и 132 мкл (757 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 74.7 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.75-7.50 (m, 3H), 6.83-6.69 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.54-3.37 (m, 1.5H), 3.24-2.97 (m, 1.5H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.04 мин; 525 [M+H] $^+$ .

Пример 311.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 100 мг (232 мкмоль) соединения из Примера 106А подвергли реакции с 37.9 мг (255 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат, 91% чистоты) и 141 мкл (811 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 72.1 мг (63% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.55-3.38 (m, 1.5H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.69-1.47 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; 495 [M+H]<sup>+</sup>.

70 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 15% этанол, 85% изогексан; температура: 25°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 265 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 34.4 мг диастереомера 1 (100% de)  $R_t=2.29$  мин и 37.5 мг (100% de) диастереомера 2  $R_t=2.48$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 10% этанол, 90% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 17.3 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 312.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 16.7 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 313.

Пример 312.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.54-3.41 (m, 1.5H), 3.25-3.02 (m, 1.5H), 1.68-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 313.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 6.81-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 0.5H), 3.68-3.60 (m, 0.5H), 3.53-3.41 (m, 1.5H), 3.25-3.04 (m, 1.5H), 1.68-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 314.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.81-6.66 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.94-3.04 (m, 4 ч частично при водном сигнале), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 315.

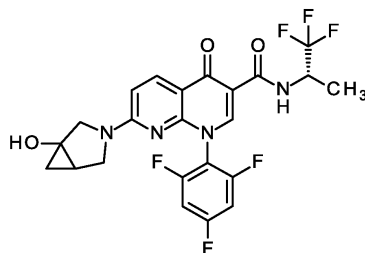
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.06 (m, 4 ч частично при водном сигнале), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 4H), 0.47-0.35 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 316.

7-[1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 150 мг (334 мкмоль) соединения из Примера 107A подвергли реакции с 54.7 мг (367 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат, 91% чистоты) и 203 мкл (1.17 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили

0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 123.8 мг (72% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 0.5H), 3.69-3.39 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.01$  мин; 513 [M+H] $^+$ .

120 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) посредством хиральной СФХ разделили на диастереомеры (препаративная СФХ: колонка Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 7% этанол, 93% диоксид углерода; температура: 40°C; поток: 100 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 42.0 мг диастереомера 1 (100% de)  $R_t=1.48$  мин и 47.2 мг (87% de) диастереомера 2  $R_t=1.57$  мин.

[Аналитическая СФХ: колонка Daicel Chiralpak IA; элюент: 10% этанол, 90% диоксид углерода; поток: 3 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 26.9 мг (16% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 317.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 38.8 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 318.

Пример 317.

7-[1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 0.5H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.92$  мин; 513 [M+H] $^+$ .

Пример 318.

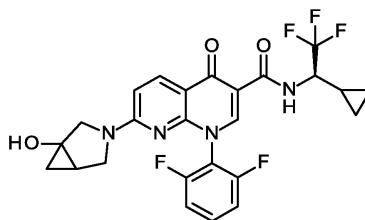
7-[1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.82-6.69 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.40 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.49-0.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.92$  мин; 513 [M+H] $^+$ .

Пример 319.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



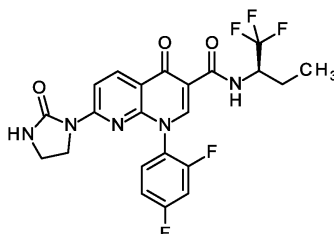
В соответствии с ААV3 150 мг (328 мкмоль) соединения из Примера 103А подвергли реакции с 53.7 мг (360 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат, 91% чистоты) и 200 мкл (1.15 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Исходный продукт разбавили 5 мл ацетонитрила и 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 119.3 мг (69% теор. вых., 98.4% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.70-3.59 (m, 0.5H), 3.55-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.47-0.39 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; 521 [M+H] $^+$ .

Пример 320.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



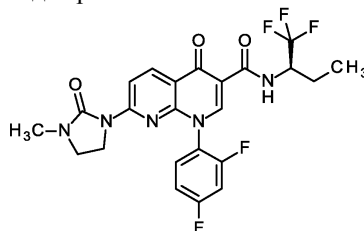
В соответствии с AAV2 300 мг (673 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 64.0 мг (707 мкмоль) имидазолидинона в присутствии 140 мг (1.01 ммоль) карбоната калия, 27.2 мг (121 мкмоль) ацетата палладия(II) и 140 мг (242 мкмоль) ксантофоса в 6 мл 1,4-диоксана. Затем в исходную смесь добавили 10 мл этилового эфира уксусной кислоты, промыли 1н. водной соляной кислоты и выпарили до сухого остатка. Осадок в 10 мл ТГФ растворили, добавили 250 мг N-ацетилцистеина и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь разбавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок перемешивали в 6 мл ацетонитрила и 1 мл воды, осадок откачали, и маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 20.2 мг (5.9% теор. вых., 97.1% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H частично при водном сигнале), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; 496 [M+H] $^+$ .

Пример 321.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



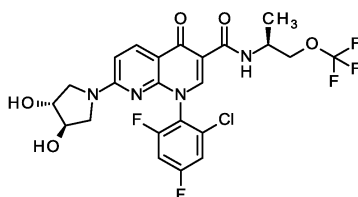
В раствор 20 мг (40 мкмоль) соединения из Примера 320 в 1 мл 1,2-диметоксиэтана добавили при охлаждении в ледяной ванне 2.4 мг (61 мкмоль, 60% в минеральном масле) гидрида натрия и повторно перемешивали в течение 30 мин. Смесь нагрели до комнатной температуры, добавили 5.0 мкл (81 мкмоль) йодметана и перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок растворили в 3 мл ацетонитрила, 0.5 мл воды и 1 мл DMSO и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 5.4 мг (26% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.16$  мин; 510 [M+H] $^+$ .

Пример 322.

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



В соответствии с AAV3 51.7 мг (104 мкмоль) соединения из Примера 112А подвергли реакции с



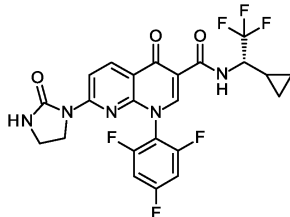
16.0 мг (115 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 63.5 мкл (365 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1 мл диметилформамида. Исходный продукт подкислили 2 мл ацетонитрила и 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 48 мг (82% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.14-10.09 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.68 мин;  $m/z$  = 563  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 323.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



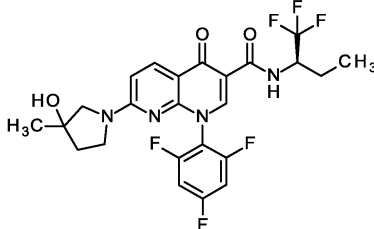
В соответствии с AAV1 15.0 г (37.1 ммоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 7.82 г (44.5 ммоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 16.9 г (44.5 ммоль) НАТУ и 16.2 мл (92.8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 400 мл диметилформамида. После полного превращения реакционной раствор подмешали в воду и довели до уровня pH 3. Смесь экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты и фазы разделили. Органические фазы промыли водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок в ацетонитриле перемешивали, через 1 ч откачали, промыли и высушили в высоком вакууме. Получили 9.3 г (48% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.94 мин;  $m/z$  = 526  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 324.

7-[3-Гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



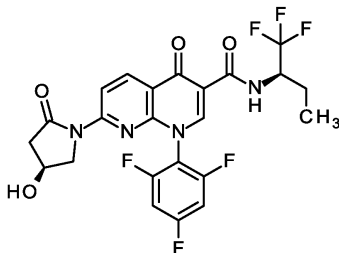
В соответствии с AAV3 подвергли реакции 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 100С и 39.6 мг (90% чистоты, 259 мкмоль) 3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорида в присутствии 130 мкл (750 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл DMF. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 93.5 мг (81% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.44), 0.008 (1.51), 0.952 (7.58), 0.970 (16.00), 0.988 (7.79), 1.249 (9.47), 1.323 (10.19), 1.602 (1.14), 1.621 (1.57), 1.627 (1.40), 1.637 (1.85), 1.646 (1.66), 1.655 (1.60), 1.663 (1.71), 1.681 (1.29), 1.795 (2.67), 1.814 (1.90), 1.832 (0.86), 1.850 (1.62), 1.859 (1.90), 1.868 (1.90), 1.878 (2.33), 1.885 (2.43), 1.895 (2.50), 1.904 (2.87), 1.913 (3.39), 1.929 (1.83), 2.941 (1.33), 2.971 (1.75), 3.119 (1.67), 3.150 (1.26), 3.223 (2.27), 3.239 (1.69), 3.288 (2.21), 3.341 (2.64), 3.364 (2.32), 3.391 (0.81), 3.548 (2.35), 3.566 (1.53), 4.732 (1.56), 4.752 (1.44), 4.820 (3.48), 4.893 (3.76), 6.703 (2.03), 6.725 (2.13), 6.762 (1.95), 6.785 (1.84), 7.533 (1.97), 7.554 (3.99), 7.574 (3.36), 8.247 (2.36), 8.270 (4.17), 8.293 (1.97), 8.792 (5.29), 8.799 (5.47), 10.424 (5.03), 10.448 (4.79).

ЖХ-МС Метод 3):  $R_t$ =2.06 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 325.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



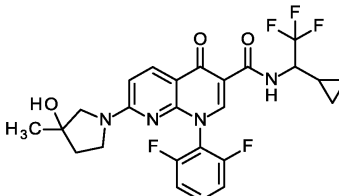
В соответствии с ААV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 100С преобразовали с 26.2 мг (259 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 44.7 мг (323 мкмоль) карбоната калия, 8.71 мг (38.8 мкмоль) ацетата палладия(II) и 44.9 мг (77.6 мкмоль) ксантофоса в 2.0 мл 1,4-диоксана. В заключение реакционную смесь сгустили. Смесь подкислили 1н. водной соляной кислоты и добавили 3 мл ацетонитрила и отфильтровали. Фильтрат очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 87.9 мг (76% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.18), 0.965 (7.20), 0.984 (16.00), 1.002 (7.81), 1.632 (1.07), 1.649 (1.52), 1.666 (1.70), 1.675 (1.50), 1.692 (1.78), 1.710 (1.36), 1.866 (1.31), 1.877 (1.46), 1.884 (1.48), 1.895 (1.68), 2.355 (3.56), 2.399 (4.11), 2.711 (0.71), 2.916 (3.44), 2.931 (3.68), 2.959 (3.12), 2.974 (3.03), 3.287 (4.13), 3.463 (3.72), 3.493 (4.43), 3.673 (3.24), 3.686 (3.90), 3.703 (2.95), 3.715 (2.59), 4.290 (2.79), 4.763 (1.42), 5.331 (7.89), 5.340 (7.81), 7.595 (2.27), 7.602 (2.65), 7.617 (4.31), 7.625 (4.51), 7.639 (2.65), 7.645 (2.27), 8.532 (10.26), 8.554 (12.42), 8.707 (12.88), 8.729 (9.97), 9.072 (15.90), 10.103 (5.12), 10.127 (4.94).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 326.

N-[1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (рацемическая смесь диастереомеров)



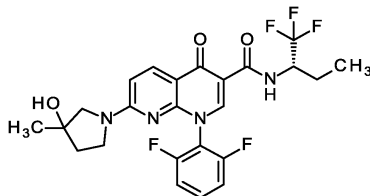
В соответствии с ААV3 подвергли реакции 150 мг (328 мкмоль) соединения из Примера 102А и 60.1 мг (90% чистоты, 393 мкмоль) 3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорида в присутствии 200 мкл (1.15 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл DMF. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 147 мг (85% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.22), 0.008 (2.01), 0.325 (2.15), 0.336 (3.45), 0.349 (3.49), 0.361 (2.61), 0.373 (1.29), 0.509 (2.38), 0.520 (3.47), 0.532 (3.03), 0.547 (2.85), 0.556 (2.52), 0.568 (3.35), 0.578 (2.96), 0.589 (2.71), 0.599 (2.27), 0.612 (1.41), 0.626 (1.71), 0.637 (1.90), 0.648 (3.05), 0.658 (2.82), 0.663 (2.80), 0.671 (2.75), 0.683 (1.22), 0.693 (0.88), 1.166 (0.72), 1.179 (1.48), 1.187 (2.19), 1.199 (3.96), 1.220 (16.00), 1.240 (2.11), 1.314 (13.09), 1.769 (3.67), 1.786 (2.27), 1.900 (3.26), 1.917 (2.19), 2.891 (1.81), 2.922 (2.43), 3.079 (2.24), 3.107 (1.74), 3.169 (3.01), 3.186 (2.19), 3.289 (3.10), 3.335 (3.65), 3.357 (3.14), 3.385 (1.15), 3.542 (3.08), 4.353 (1.85), 4.374 (3.17), 4.396 (3.12), 4.416 (1.64), 4.806 (4.85), 4.886 (4.93), 6.703 (2.56), 6.724 (2.64), 6.760 (2.57), 6.783 (2.48), 7.386 (4.04), 7.408 (8.42), 7.431 (4.69), 7.694 (2.63), 7.714 (2.48), 7.729 (1.34), 8.258 (2.85), 8.280 (5.59), 8.303 (2.71), 8.724 (5.94), 8.736 (6.08), 10.574 (7.24), 10.598 (6.96).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.14 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 327.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



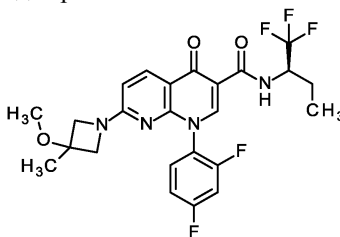
В соответствии с ААV3 подвергли реакции 150 мг (336 мкмоль) соединения из Примера 114А и 61.7 мг (90% чистоты, 404 мкмоль) 3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорида в присутствии 205 мкл (1.18 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.6 мл DMF. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 148 мг (85% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.74), 0.008 (1.59), 0.953 (7.22), 0.972 (16.00), 0.990 (7.86), 1.221 (9.41), 1.314 (9.55), 1.604 (1.11), 1.622 (1.51), 1.629 (1.32), 1.639 (1.80), 1.647 (1.62), 1.657 (1.53), 1.664 (1.74), 1.683 (1.31), 1.752 (1.35), 1.769 (2.70), 1.786 (1.71), 1.842 (0.74), 1.851 (1.53), 1.861 (1.80), 1.870 (2.02), 1.879 (2.75), 1.886 (2.65), 1.897 (3.47), 1.904 (3.28), 1.915 (2.43), 2.074 (2.15), 2.892 (1.28), 2.922 (1.76), 3.078 (1.63), 3.108 (1.27), 3.171 (2.19), 3.187 (1.57), 3.289 (2.34), 3.335 (2.76), 3.357 (2.27), 3.384 (0.79), 3.541 (2.31), 3.559 (1.53), 4.706 (0.81), 4.730 (1.48), 4.750 (1.39), 4.765 (0.81), 4.806 (3.46), 4.885 (3.51), 6.701 (1.85), 6.723 (1.98), 6.759 (1.91), 6.782 (1.87), 7.389 (2.83), 7.411 (5.95), 7.433 (3.33), 7.680 (1.06), 7.697 (1.88), 7.714 (1.77), 7.734 (0.89), 8.254 (1.99), 8.276 (3.83), 8.299 (1.88), 8.733 (3.67), 8.745 (3.76), 10.440 (4.71), 10.464 (4.56).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 328.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



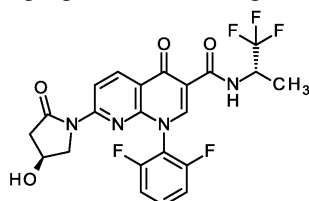
В соответствии с ААV3 подвергли реакции 80.0 мг (179 мкмоль) соединения из Примера 67А и 29.6 мг (215 мкмоль) 3-метокси-3-метилазетидин гидрохлорида в присутствии 110 мкл (628 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.83 мл DMF. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 74.2 мг (80% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.945 (1.92), 0.964 (4.32), 0.982 (2.11), 1.408 (8.86), 3.155 (16.00), 6.612 (2.62), 6.634 (2.63), 8.293 (2.95), 8.315 (2.81), 8.610 (3.06), 10.461 (1.38), 10.484 (1.33).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.29 мин; MS (ESIpos): m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 329.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с ААV2 100 мг (232 мкмоль) соединения из Примера 106А преобразовали с 25.8 мг (255 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 48.0 мг (347 мкмоль) карбоната калия, 5.2 мг (23 мкмоль) ацетата палладия(II) и 26.6 мг (46.3 мкмоль) ксантфоса в 3.0 мл 1,4-диоксана. В заключение реакционную смесь сгустили. Осадок растворили 0.5 мл воды и 3 мл ацетонитрила и очистили

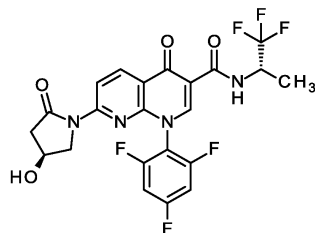
посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 77.9 мг (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (4.64), 0.008 (4.39), 0.146 (0.56), 1.388 (15.95), 1.405 (16.00), 2.074 (1.46), 2.346 (3.39), 2.367 (0.65), 2.389 (3.97), 2.711 (0.60), 2.901 (3.40), 2.916 (3.51), 2.944 (3.10), 2.959 (3.05), 3.288 (3.83), 3.415 (3.37), 3.445 (4.29), 3.615 (3.18), 3.627 (3.85), 3.644 (2.88), 3.656 (2.54), 4.241 (1.11), 4.254 (2.54), 4.262 (2.49), 4.277 (1.01), 4.890 (1.13), 4.913 (1.59), 4.931 (1.71), 4.950 (1.13), 5.322 (7.78), 5.332 (7.60), 7.433 (2.03), 7.445 (2.54), 7.456 (4.16), 7.467 (4.37), 7.478 (2.84), 7.490 (2.29), 7.724 (0.88), 7.740 (1.87), 7.746 (1.94), 7.756 (1.31), 7.762 (3.37), 7.768 (1.31), 7.778 (1.82), 7.783 (1.82), 7.800 (0.83), 8.527 (10.07), 8.549 (12.17), 8.704 (12.31), 8.726 (9.65), 9.018 (12.68), 10.169 (4.80), 10.192 (4.62).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 330.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



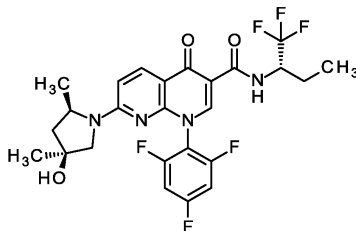
В соответствии с AAV2 300 мг (667 мкмоль) соединения из Примера 107А преобразовали с 74.2 мг (734 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 138 мг (1.00 ммоль) карбоната калия, 15 мг (67 мкмоль) ацетата палладия(II) и 27 мг (46 мкмоль) ксантофоса в 8.6 мл 1,4-диоксана. В заключение реакционную смесь сгустили. Затем подкислили 5 мл 1н. водной соляной кислоты и проверили значение pH. Добавили 140 мг N-ацетилцистеина и повторно перемешивали в течение 15 мин при КТ. Смесь добавили в разделительную воронку и разбавили 15 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 9 мл ацетонитрила и 3 мл DMSO и очистили в четыре этапа посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 35 мин 85% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 85% ацетонитрил) и получили 208.4 мг (60% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.39 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 331.

7-[(2R,4S)-4-Гидрокси-2,4-диметилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV3 подвергли реакции 30.8 мг (66.4 мкмоль) соединения из Примера 115А и 24.0 мг (95% чистоты, 99.6 мкмоль) соединения из Примера 116А в присутствии 40.0 мкл (232 мкмоль) N,N-ди-изо-пропилэтиламина в 640 мкл DMF. Реакционную смесь разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 35 мин 85% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 85% ацетонитрил). Получили 30.1 мг (83% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

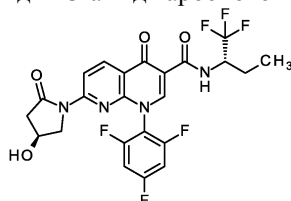
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.150 (0.64), -0.008 (5.62), 0.008 (5.53), 0.146 (0.72), 0.951 (7.19), 0.970 (16.00), 0.988 (8.00), 1.046 (4.51), 1.147 (0.98), 1.271 (7.87), 1.603 (1.19), 1.620 (2.00), 1.628 (2.26), 1.637 (2.64), 1.646 (2.21), 1.655 (2.51), 1.663 (3.02), 1.681 (1.74), 1.850 (1.28), 1.860 (1.57), 1.869

(1.53), 1.879 (1.87), 1.884 (1.57), 1.895 (1.40), 1.904 (1.23), 1.913 (0.98), 2.019 (1.02), 2.328 (0.60), 2.367 (1.02), 2.670 (0.72), 2.710 (1.15), 3.288 (6.51), 3.337 (2.51), 3.483 (1.49), 3.794 (1.11), 4.722 (1.36), 4.877 (2.94), 6.711 (1.53), 7.546 (3.40), 7.569 (6.00), 7.589 (3.23), 8.251 (4.38), 8.273 (4.30), 8.817 (5.11), 10.416 (5.45), 10.440 (5.32).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543 [M+H]^+$ .

Пример 332.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



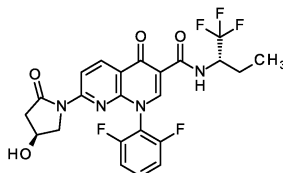
В соответствии с AAV1 20.0 г (47.7 ммоль) соединения из Примера 117А преобразовали с 9.36 г (57.2 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 27.2 г (71.5 ммоль) НАТУ и 20.8 мл (119 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 250 мл диметилформамида. Реакционную смесь влили в ледяную воду и перемешали с небольшим количеством водной соляной кислоты, осадок откачали и промыли водой. Исходный продукт объединили со вторым исходным продуктом, который происходит из 2.00 г соединения из Примера 117А в аналогичном рабочем режиме. Объединенный осадок дважды очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-Метанол 95:5, об./об. и петролейным эфиром -этиловым эфиром уксусной кислоты 1:1, об./об. к дихлорметану-метанолу 9:1, об./об.). В заключение перемешивали с трет-бутилметилловым эфиром, осадок откачали и промыли трет-бутилметилловым эфиром. Получили 20.3 г (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.11 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; 529  $[M+H]^+$ .

Пример 333.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



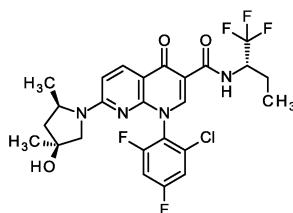
В соответствии с AAV2 150 мг (336 мкмоль) соединения из Примера 114А преобразовали с 34.0 мг (336 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 69.8 мг (505 мкмоль) карбоната калия, 13.6 мг (60.6 мкмоль) ацетата палладия(II) и 70.1 мг (121 мкмоль) ксантфоса в 3.1 мл 1,4-диоксана. В заключение реакционную смесь сгустили. Осадок разбавили в 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 35 мин 85% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 85% ацетонитрил). Получили 91.7 мг (52% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.56), -0.008 (4.35), 0.008 (4.37), 0.965 (7.27), 0.983 (16.00), 1.002 (7.82), 1.147 (0.70), 1.633 (1.04), 1.651 (1.43), 1.658 (1.32), 1.668 (1.70), 1.677 (1.64), 1.694 (1.72), 1.712 (1.37), 1.868 (1.33), 1.877 (1.66), 1.886 (1.59), 1.896 (1.80), 1.902 (1.61), 1.921 (1.18), 1.931 (1.03), 2.074 (2.86), 2.347 (3.58), 2.390 (4.26), 2.712 (0.60), 2.905 (3.75), 2.920 (3.83), 2.948 (3.25), 2.963 (3.15), 3.288 (4.57), 3.414 (3.64), 3.444 (4.51), 3.619 (3.35), 3.631 (3.95), 3.649 (3.06), 3.661 (2.75), 4.255 (2.75), 4.783 (1.37), 5.322 (7.99), 5.331 (7.85), 7.434 (2.17), 7.447 (2.84), 7.455 (4.53), 7.469 (4.89), 7.479 (3.23), 7.492 (2.57), 7.725 (0.91), 7.741 (2.07), 7.747 (2.07), 7.763 (3.68), 7.779 (1.86), 7.784 (1.95), 7.800 (0.99), 8.530 (10.39), 8.553 (12.44), 8.712 (12.73), 8.734 (9.89), 9.023 (14.97), 10.118 (4.99), 10.142 (4.86).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 511 [M+H]^+$ .

Пример 334.

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



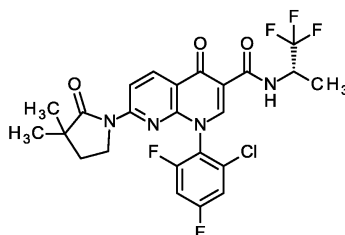
В соответствии с AAV3 подвергли реакции 19.0 мг (39.7 мкмоль) соединения из Примера 108С и 10.5 мг (95% чистоты, 43.6 мкмоль) соединения из Примера 116А в присутствии 24.0 мкл (140 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл DMF. Реакционную смесь разбавили 4 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 10 мкм, 250×20 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 15.1 мг (67% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.94), -0.008 (16.00), 0.008 (6.41), 0.146 (0.76), 0.949 (3.46), 0.968 (7.24), 0.978 (8.76), 0.996 (5.30), 1.266 (6.27), 1.648 (2.13), 1.886 (1.12), 2.000 (0.86), 2.710 (0.76), 3.288 (13.91), 3.334 (2.74), 3.740 (1.05), 4.733 (1.23), 4.869 (2.34), 6.682 (1.26), 7.712 (2.74), 7.734 (2.92), 8.253 (2.81), 8.275 (2.63), 8.768 (2.70), 10.438 (3.53), 10.462 (3.28).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 335.

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



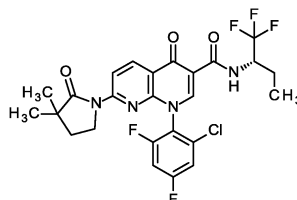
В соответствии с AAV2 50.0 мг (107 мкмоль) соединения из Примера 111А преобразовали с 12.1 мг (107 мкмоль) 3,3-диметилпирролидин-2-она в присутствии 22.2 мг (161 мкмоль) карбоната калия, 4.3 мг (19 мкмоль) ацетата палладия(II) и 22.3 мг (38.6 мкмоль) ксантфоса в 980 мкл 1,4-диоксана. В заключение реакцию смесь подкислили 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и сгустили. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 34.0 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 0.008 (0.85), 1.136 (16.00), 1.385 (2.51), 1.391 (2.58), 1.403 (2.55), 1.409 (2.44), 1.861 (1.36), 1.879 (2.82), 1.896 (1.41), 3.288 (1.97), 3.469 (0.75), 3.487 (1.42), 3.499 (1.18), 7.738 (0.64), 7.745 (0.94), 7.760 (0.98), 7.769 (0.99), 7.781 (0.72), 8.548 (2.50), 8.570 (3.07), 8.704 (3.06), 8.726 (2.32), 9.033 (2.57), 9.037 (2.49), 10.166 (1.26), 10.189 (1.19).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 336.

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



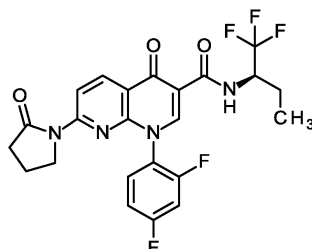
В соответствии с AAV2 50.0 мг (104 мкмоль) соединения из Примера 108С преобразовали с 11.8 мг (104 мкмоль) 3,3-диметилпирролидин-2-она в присутствии 21.6 мг (156 мкмоль) карбоната калия, 4.2 мг (19 мкмоль) ацетата палладия(II) и 21.7 мг (37.5 мкмоль) ксантфоса в 950 мкл 1,4-диоксана. В заключение реакцию смесь подкислили 0.5 мл водной 1н. соляной кислоты и сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 33.7 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.63), 0.961 (0.88), 0.971 (1.05), 0.980 (2.05), 0.990 (2.04), 0.998 (1.10), 1.008 (0.96), 1.138 (16.00), 1.863 (1.33), 1.880 (2.84), 1.898 (1.63), 3.288 (1.03), 3.482 (0.71), 3.490 (1.11), 3.500 (1.33), 3.518 (0.64), 7.747 (0.84), 7.763 (0.85), 7.770 (0.93), 8.551 (2.23), 8.574 (2.77), 8.711 (2.67), 8.734 (2.08), 9.040 (3.76), 10.112 (0.77), 10.116 (0.79), 10.136 (0.76), 10.140 (0.74).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 337.

1-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



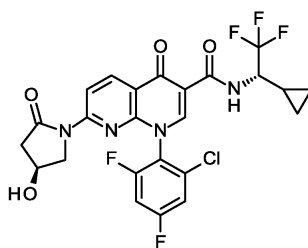
В соответствии с AAV2 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 21.0 мг (224 мкмоль) пирролидин-2-она в присутствии 46.5 мг (336 мкмоль) карбоната калия, 2.5 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 13.0 мг (22.4 мкмоль) ксантфоса в 2.0 мл 1,4-диоксана. В заключение реакцию смесь подкислили 0.5 мл водной 1н. соляной кислоты и сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). В заключение осадок перемешали с 4 мл ацетонитрила, 3 мл воды и 2 мл DMSO, осадок откачали, промыли водой и высушили в высоком вакууме. Получили 60.4 мг (52% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.63), -0.008 (4.86), 0.008 (4.78), 0.146 (0.63), 0.959 (7.14), 0.978 (16.00), 0.996 (7.84), 1.148 (0.86), 1.175 (0.71), 1.233 (0.86), 1.398 (1.41), 1.625 (1.10), 1.643 (1.41), 1.651 (1.25), 1.660 (1.73), 1.669 (1.57), 1.678 (1.49), 1.686 (1.73), 1.704 (1.33), 1.867 (1.33), 1.876 (1.49), 1.885 (1.57), 1.895 (1.73), 1.901 (1.49), 1.911 (1.41), 1.920 (1.49), 1.930 (1.80), 1.948 (3.06), 1.962 (4.24), 1.988 (3.53), 2.001 (1.18), 2.328 (0.71), 2.366 (1.18), 2.564 (3.69), 2.569 (3.76), 2.582 (5.65), 2.591 (6.12), 2.603 (3.14), 2.610 (2.82), 2.670 (0.71), 2.710 (1.25), 3.289 (7.69), 3.533 (2.04), 3.551 (3.76), 3.574 (3.84), 3.591 (2.04), 4.765 (1.41), 7.343 (1.33), 7.362 (2.75), 7.383 (1.49), 7.591 (1.80), 7.598 (1.88), 7.614 (2.43), 7.617 (2.59), 7.621 (2.67), 7.624 (2.35), 7.640 (1.88), 7.647 (1.80), 7.860 (1.88), 7.880 (1.80), 8.500 (9.25), 8.522 (11.22), 8.690 (11.37), 8.713 (9.18), 8.850 (5.65), 10.209 (4.78), 10.233 (4.63).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 338.

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



В соответствии с AAV2 100 мг (203 мкмоль) соединения из Примера 110А преобразовали с 22.6 мг (223 мкмоль) пирролидин-2-она в присутствии 42.1 мг (305 мкмоль) карбоната калия, 2.3 мг (10 мкмоль) ацетата палладия(II) и 11.8 мг (20.3 мкмоль) ксантфоса в 1.8 мл 1,4-диоксана. После полного преобразования добавили N-ацетилцистеин и повторно перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и экстрагировали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органические фазы сгустили и перемешали в 4 мл ацетонитрила и 3 мл воды. Осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Маточный раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 10 мкм, 250×20 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил), и содержащие продукт фракции объединили с осадком. В заключение после нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент) получили 43.2 мг (36% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

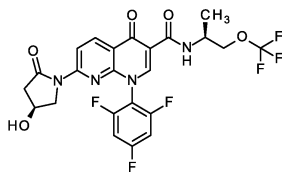
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd,

1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 339.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



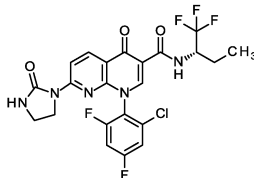
В соответствии с AAV2 80 мг (167 мкмоль) соединения из Примера 118А преобразовали с 18.5 мг (183 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 34.6 мг (250 мкмоль) карбоната калия, 1.9 мг (8.3 мкмоль) ацетата палладия(II) и 9.65 мг (16.7 мкмоль) ксантфоса в 1.7 мл 1,4-диоксана. Добавили 80 мг N-ацетилцистеина и перемешивали 30 мин при КТ. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 12.5 мг (14% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.63), -0.008 (5.28), 0.008 (5.09), 0.146 (0.59), 1.258 (15.87), 1.275 (16.00), 2.053 (0.86), 2.353 (2.84), 2.396 (3.32), 2.912 (2.80), 2.926 (2.94), 2.955 (2.59), 2.970 (2.52), 3.291 (2.86), 3.462 (2.92), 3.492 (3.55), 3.670 (2.57), 3.682 (3.15), 3.700 (2.40), 3.712 (2.10), 4.158 (0.69), 4.169 (1.05), 4.183 (4.77), 4.189 (5.49), 4.194 (5.66), 4.201 (5.45), 4.214 (0.90), 4.226 (0.95), 4.296 (2.19), 4.351 (1.26), 4.369 (1.77), 4.386 (1.24), 5.329 (4.44), 5.338 (4.42), 7.588 (1.96), 7.595 (2.23), 7.608 (3.28), 7.618 (3.36), 7.625 (1.89), 7.631 (2.21), 7.638 (1.77), 8.511 (7.76), 8.533 (9.40), 8.693 (9.48), 8.716 (7.55), 8.990 (11.46), 9.825 (4.04), 9.845 (3.93).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 340.

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



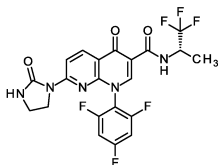
В соответствии с AAV2 100 мг (208 мкмоль) соединения из Примера 108С преобразовали с 89.6 мг (1.04 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 43.2 мг (312 мкмоль) карбоната калия, 2.3 мг (10 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12.0 мг (20.8 мкмоль) ксантфоса в 6.0 мл 1,4-диоксана. Затем реакционную смесь подкислили 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 50.0 мг (43% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (7.68), 0.008 (7.59), 0.146 (0.93), 0.958 (3.13), 0.968 (3.74), 0.977 (7.30), 0.986 (7.36), 0.995 (3.94), 1.005 (3.45), 1.234 (0.99), 1.398 (0.81), 1.657 (1.22), 1.668 (1.10), 1.676 (1.22), 1.685 (0.93), 1.693 (0.96), 1.872 (1.01), 1.891 (1.16), 2.074 (1.80), 2.367 (0.67), 2.711 (0.70), 3.288 (4.46), 3.340 (6.90), 3.360 (4.38), 3.514 (0.93), 3.523 (2.41), 3.534 (2.67), 3.542 (4.14), 3.553 (3.10), 3.574 (1.74), 4.757 (1.10), 7.663 (6.00), 7.691 (1.28), 7.698 (1.80), 7.713 (1.97), 7.721 (3.16), 7.738 (3.16), 7.744 (3.77), 7.759 (2.26), 8.427 (8.20), 8.449 (10.75), 8.554 (10.61), 8.577 (7.65), 8.959 (16.00), 10.215 (2.72), 10.219 (2.78), 10.239 (2.72), 10.244 (2.64).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 530$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 341.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты





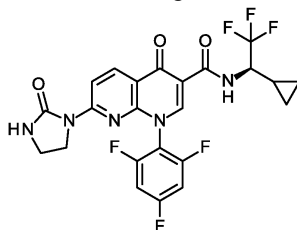
В соответствии с AAV2 51.0 мг (113 мкмоль) соединения из Примера 107А преобразовали с 97.6 мг (1.13 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 23.5 мг (170 мкмоль) карбоната калия, 2.6 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 13.1 мг (22.7 мкмоль) ксантфоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. В смесь добавили 50 мг N-ацетилцистеина и перемешивали 30 мин при КТ. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 18.4 мг (32% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (3.27), 0.008 (2.98), 1.381 (15.90), 1.398 (16.00), 2.074 (0.99), 2.367 (1.03), 2.711 (1.03), 3.288 (4.49), 3.329 (4.49), 3.348 (6.38), 3.368 (4.68), 3.576 (5.10), 3.592 (4.33), 3.598 (6.22), 3.616 (3.43), 4.881 (1.12), 4.900 (1.64), 4.923 (1.67), 4.941 (1.06), 7.546 (1.22), 7.554 (4.33), 7.569 (1.92), 7.576 (8.05), 7.584 (1.92), 7.598 (4.42), 7.607 (1.31), 7.667 (6.64), 8.426 (9.14), 8.449 (12.60), 8.541 (12.86), 8.557 (0.90), 8.563 (8.88), 8.993 (12.99), 10.250 (4.75), 10.273 (4.52).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 500 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 342.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



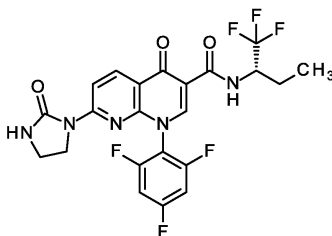
В соответствии с AAV1 150 мг (371 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 78.2 мг (445 мкмоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 169 мг (445 мкмоль) НАТУ и 160 мкл (930 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 5.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл диметилсульфоксида и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). В заключение исходный продукт в 20 мл ацетонитрила суспендировали и разбавили 100 мл воды. При пониженном давлении удалили ацетонитрил, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 85.3 мг (44% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.341 (2.94), 0.354 (2.82), 0.576 (3.29), 0.657 (2.82), 1.217 (2.63), 1.238 (2.90), 2.327 (2.08), 2.670 (2.20), 2.710 (1.65), 3.349 (6.98), 3.370 (5.25), 3.578 (5.57), 3.599 (7.10), 3.617 (3.76), 4.395 (2.39), 4.414 (2.55), 7.553 (5.18), 7.575 (9.37), 7.597 (5.22), 7.669 (7.69), 8.430 (8.67), 8.453 (11.45), 8.552 (11.92), 8.575 (8.04), 8.988 (16.00), 10.340 (5.33), 10.363 (5.37).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 526 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 343.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 115А преобразовали с 186 мг (2.16 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 44.7 мг (323 мкмоль) карбоната калия, 4.8 мг (22 мкмоль) ацетата палладия(II) и 25.0 мг (43.1 мкмоль) ксантфоса в 2.2 мл 1,4-диоксана. Добавили 100 мг N-ацетилцистеина и перемешивали 30 мин при КТ. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Еще содержащиеся примеси содержащие продукт фракции сгустили и очистили посредством нор-

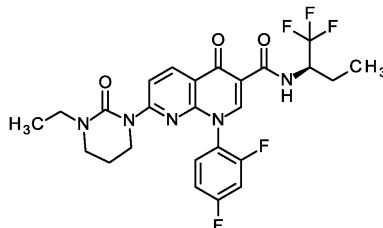
мально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Содержащие продукт фракции обоих отделений объединили и получили 46.6 мг (42% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.95), 0.008 (2.68), 0.960 (7.15), 0.978 (16.00), 0.997 (7.87), 1.148 (0.85), 1.623 (1.07), 1.641 (1.56), 1.648 (1.70), 1.658 (1.74), 1.666 (1.61), 1.676 (1.56), 1.683 (1.70), 1.701 (1.30), 1.862 (1.25), 1.872 (1.52), 1.881 (1.43), 1.890 (1.74), 1.897 (1.52), 1.906 (1.21), 1.915 (1.16), 2.367 (1.39), 2.670 (0.76), 2.710 (1.39), 3.287 (7.51), 3.330 (4.83), 3.350 (6.53), 3.370 (5.05), 3.578 (5.27), 3.600 (6.75), 3.618 (3.80), 4.746 (1.39), 7.556 (4.74), 7.578 (8.45), 7.600 (4.69), 7.668 (7.28), 8.429 (9.97), 8.452 (13.27), 8.549 (13.77), 8.571 (9.34), 8.996 (15.28), 10.199 (5.14), 10.223 (4.87).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.02 мин; MS (ESIpos): m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 344.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-этил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



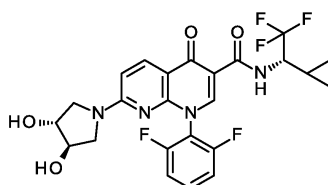
В соответствии с ААV2 200 мг (449 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 63.3 мг (494 мкмоль) 1-этилтетрагидропиримидин-2(1H)-она в присутствии 93.0 мг (673 мкмоль) карбоната калия, 5.0 мг (22 мкмоль) ацетата палладия(II) и 26.0 мг (44.9 мкмоль) ксантофоса в 4.0 мл 1,4-диоксана. В заключение реакционную смесь подкислили водной 1н. соляной кислоты и сгустили. Осадок растворили в 10 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 191.2 мг (76% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.29 (d, 1H), 8.81-8.78 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H, частично при водном резонансе), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 345.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



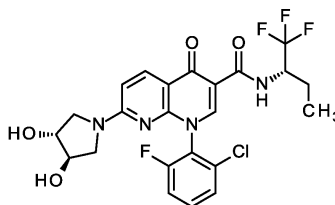
В соответствии с ААV3 50.0 мг (109 мкмоль) соединения из Примера 104А подвергли реакции с 16.8 мг (120 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 67.0 мкл (380 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. В реакционной смеси установили уровень pH с помощью водной 1 М соляной кислоты и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили и сгустили. Получили 50.9 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.90), -0.011 (4.62), -0.008 (11.14), 0.008 (6.98), 0.146 (0.94), 0.316 (0.83), 0.327 (1.80), 0.338 (2.71), 0.350 (2.71), 0.362 (2.01), 0.373 (1.04), 0.498 (0.83), 0.510 (1.94), 0.522 (2.81), 0.534 (2.50), 0.549 (2.22), 0.557 (2.12), 0.569 (2.85), 0.579 (2.36), 0.589 (2.15), 0.600 (1.77), 0.614 (1.15), 0.627 (1.46), 0.637 (1.77), 0.648 (2.46), 0.652 (2.05), 0.658 (2.29), 0.663 (2.22), 0.672 (2.15), 0.680 (1.01), 0.684 (0.94), 0.693 (0.69), 1.179 (1.28), 1.188 (1.77), 1.200 (2.98), 1.208 (2.12), 1.212 (1.84), 1.220 (2.85), 1.232 (1.49), 1.241 (1.04), 2.367 (1.11), 2.710 (1.11), 3.010 (3.12), 3.042 (4.13), 3.174 (2.53), 3.184 (2.81), 3.206 (2.05), 3.216 (1.77), 3.288 (7.05), 3.347 (3.85), 3.592 (2.29), 3.602 (2.53), 3.620 (2.08), 3.630 (1.84), 3.893 (3.68), 4.039 (3.71), 4.356 (1.49), 4.376 (2.39), 4.399 (2.33), 4.419 (1.28), 5.125 (5.48), 5.134 (5.34), 5.219 (5.55), 5.228 (5.24), 6.769 (9.65), 6.792 (9.75), 7.395 (5.17), 7.415 (10.72), 7.437 (5.83), 7.672 (1.15), 7.687 (2.33), 7.693 (2.19), 7.703 (1.70), 7.709 (3.99), 7.714 (1.53), 7.725 (1.98), 7.731 (2.05), 7.746 (0.94), 8.278 (12.08), 8.300 (11.04), 8.742 (16.00), 10.573 (5.93), 10.596 (5.55).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.67 мин; MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 346.

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



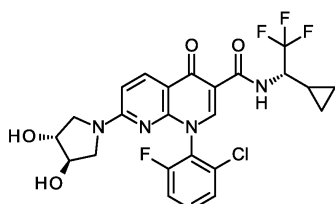
В соответствии с AAV3 подвергли реакции 50.0 мг (108 мкмоль) соединения из Примера 119А и 16.6 мг (119 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 53.0 мкл (380 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл DMF. В реакционной смеси установили уровень pH1 с помощью водной 1 М соляной кислоты и разделили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 46.1 мг (80% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.98), 0.008 (1.84), 0.952 (3.72), 0.963 (4.56), 0.971 (8.66), 0.981 (8.89), 0.989 (4.80), 1.000 (4.09), 1.622 (0.99), 1.633 (1.04), 1.639 (1.46), 1.649 (1.32), 1.657 (1.46), 1.668 (1.08), 1.674 (1.13), 1.854 (1.08), 1.864 (1.27), 1.871 (1.32), 1.883 (1.46), 1.899 (1.18), 1.907 (0.94), 2.367 (1.08), 2.711 (1.08), 2.950 (1.51), 2.980 (2.54), 3.007 (1.98), 3.124 (1.18), 3.133 (1.46), 3.143 (1.32), 3.154 (1.98), 3.165 (1.04), 3.174 (1.04), 3.291 (4.24), 3.339 (4.42), 3.585 (2.02), 3.595 (2.26), 3.612 (1.93), 3.623 (1.69), 3.883 (3.34), 4.034 (3.34), 4.733 (1.36), 4.752 (1.27), 5.126 (3.48), 5.130 (3.91), 5.135 (3.95), 5.222 (3.95), 5.227 (3.86), 6.762 (8.52), 6.784 (8.75), 7.522 (1.08), 7.527 (1.79), 7.531 (1.27), 7.543 (1.79), 7.547 (3.34), 7.551 (2.78), 7.566 (1.51), 7.570 (2.26), 7.575 (1.60), 7.620 (2.26), 7.623 (2.35), 7.627 (1.27), 7.641 (4.80), 7.643 (5.08), 7.647 (2.21), 7.665 (3.01), 7.680 (3.01), 7.686 (3.72), 7.700 (3.76), 7.706 (1.46), 7.721 (1.36), 8.275 (9.88), 8.297 (9.27), 8.695 (16.00), 10.458 (3.29), 10.462 (3.34), 10.482 (3.25), 10.486 (3.20).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 347.

1-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



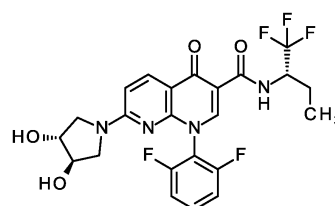
В соответствии с AAV3 подвергли реакции 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 120А и 16.2 мг (116 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 52.0 мкл (370 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл DMF. Реакционную смесь с помощью водной 1н. соляной кислоты довели до уровня pH 1 и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 48.3 мг (84% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.61 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73-7.51 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.88 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.71-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.72 мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 348.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV3 50.0 мг (111 мкмоль) соединения из Примера 114А подвергли реакции с

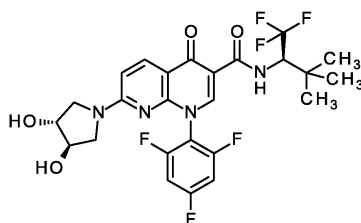
17.0 мг (122 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 68.0 мкл (390 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.1 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл ацетонитрила, подкислили 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 50.9 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.960 (7.49), 0.974 (16.00), 0.989 (7.72), 1.614 (1.16), 1.629 (1.43), 1.634 (1.34), 1.642 (1.76), 1.649 (1.57), 1.657 (1.48), 1.662 (1.62), 1.677 (1.25), 1.859 (1.29), 1.867 (1.48), 1.874 (1.48), 1.882 (1.66), 1.887 (1.48), 1.894 (1.29), 1.902 (1.16), 1.909 (0.97), 3.017 (2.82), 3.043 (3.61), 3.180 (2.13), 3.188 (2.36), 3.205 (1.76), 3.213 (1.57), 3.344 (3.75), 3.596 (1.99), 3.603 (2.22), 3.618 (1.90), 3.626 (1.66), 3.895 (3.24), 4.043 (3.24), 4.735 (1.29), 4.743 (1.20), 5.130 (4.21), 5.137 (4.21), 5.226 (4.16), 5.233 (3.93), 6.771 (8.92), 6.789 (9.02), 7.402 (3.47), 7.419 (6.94), 7.437 (3.61), 7.682 (0.88), 7.694 (1.85), 7.699 (1.90), 7.707 (1.43), 7.712 (3.28), 7.716 (1.29), 7.724 (1.76), 7.729 (1.71), 7.741 (0.79), 8.278 (11.05), 8.296 (10.27), 8.751 (15.72), 10.442 (5.18), 10.462 (4.90).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 513 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 349.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



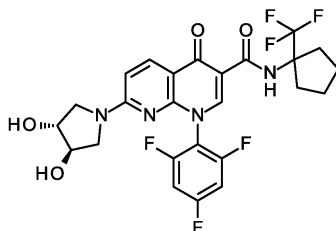
В соответствии с AAV1 55.0 мг (131 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 24.3 мг (157 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 74.5 мг (196 мкмоль) НАТУ и 57.0 мкл (330 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. Разбавили 1 мл воды и 2 мл ацетонитрила и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 55.9 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.77), 0.008 (0.71), 1.090 (16.00), 3.057 (0.73), 3.089 (0.96), 3.241 (0.64), 3.289 (0.78), 3.331 (0.87), 3.360 (0.89), 3.611 (0.58), 3.931 (0.86), 4.050 (0.86), 4.622 (0.74), 5.145 (1.36), 5.154 (1.36), 5.229 (1.36), 5.238 (1.34), 6.771 (2.11), 6.793 (2.16), 7.544 (0.97), 7.567 (1.61), 7.587 (0.93), 8.297 (2.61), 8.319 (2.43), 8.816 (4.01), 10.765 (1.26), 10.790 (1.19).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 350.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметил)циклопентил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 55.0 мг (131 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 29.7 мг (157 мкмоль) 1-(трифторметил)циклопентанамина гидрохлорида в присутствии 74.5 мг (196 мкмоль) НАТУ и 79.6 мкл (460 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. Разбавили 1 мл воды и 2 мл ацетонитрила и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 63.4 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

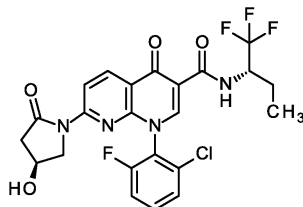
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (4.57), 0.008 (4.33), 1.708 (1.76), 1.729 (3.67), 1.747 (3.47), 1.765 (3.35), 1.784 (3.71), 1.794 (3.02), 1.803 (3.27), 1.824 (1.96), 2.012 (1.84), 2.029 (3.10), 2.045 (3.63), 2.063 (3.67), 2.073 (16.00), 2.079 (2.12), 2.353 (2.61), 2.367 (4.73), 2.382 (2.90), 2.400 (2.82), 2.711 (1.43), 3.052 (3.14), 3.083 (4.20), 3.225 (2.37), 3.235 (2.73), 3.256 (2.04), 3.267 (1.96), 3.288 (4.53), 3.349 (4.08), 3.593 (2.20), 3.603 (2.57), 3.621 (2.08), 3.632 (1.92), 3.926 (3.76), 4.046 (3.76), 5.135 (5.67), 5.144 (5.76), 5.227 (5.76), 5.236 (5.67), 6.760 (9.55), 6.782 (9.76), 7.541 (2.61), 7.545 (2.94), 7.553 (1.96), 7.561

(5.02), 7.564 (5.02), 7.567 (5.14), 7.576 (2.00), 7.584 (3.02), 7.599 (0.98), 8.263 (11.02), 8.286 (10.49), 8.741 (15.39), 10.513 (11.71).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 351.

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



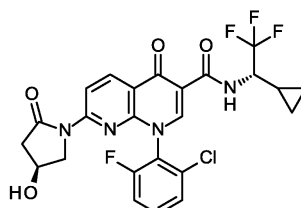
В соответствии с AAV2 100 мг (216 мкмоль) соединения из Примера 119А преобразовали с 24.1 мг (238 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 44.8 мг (325 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12.5 мг (21.6 мкмоль) ксантфоса в 1.9 мл 1,4-диоксана. Затем добавили 100 мг N-ацетилцистеина и повторно перемешивали в течение 0.5 ч при КТ. После добавления 20 мл этилового эфира уксусной кислоты экстрагировали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органические фазы стустили и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 54.1 мг (47% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.968 (5.41), 0.979 (6.69), 0.983 (11.85), 0.993 (10.59), 0.998 (6.60), 1.008 (4.54), 1.643 (0.88), 1.654 (1.09), 1.657 (1.29), 1.663 (1.13), 1.670 (1.71), 1.674 (1.40), 1.678 (1.37), 1.682 (1.45), 1.685 (1.54), 1.688 (1.55), 1.691 (1.52), 1.696 (1.13), 1.702 (1.30), 1.705 (1.14), 1.717 (0.85), 1.876 (1.21), 1.883 (1.40), 1.886 (1.47), 1.891 (1.56), 1.898 (1.66), 1.902 (1.71), 1.906 (1.44), 1.911 (1.53), 1.918 (1.18), 1.921 (0.99), 1.926 (0.88), 2.076 (0.84), 2.345 (3.82), 2.348 (3.60), 2.380 (4.31), 2.383 (4.02), 2.909 (4.60), 2.920 (4.73), 2.943 (4.34), 2.955 (4.16), 3.354 (3.09), 3.377 (5.05), 3.401 (2.58), 3.572 (2.04), 3.581 (2.57), 3.590 (2.42), 3.595 (2.49), 3.600 (3.01), 3.605 (1.86), 3.614 (2.31), 3.624 (1.88), 4.249 (3.61), 4.767 (1.64), 4.777 (1.52), 5.327 (1.59), 7.572 (1.57), 7.574 (1.63), 7.586 (1.95), 7.589 (3.77), 7.591 (3.44), 7.603 (2.47), 7.607 (3.70), 7.610 (2.16), 7.621 (1.59), 7.624 (1.62), 7.661 (2.54), 7.663 (1.64), 7.675 (4.62), 7.677 (5.15), 7.680 (2.34), 7.691 (4.43), 7.693 (2.60), 7.724 (3.27), 7.736 (3.47), 7.741 (4.77), 7.753 (4.66), 7.758 (2.03), 7.769 (1.86), 8.532 (11.77), 8.550 (13.29), 8.722 (13.08), 8.740 (10.70), 8.796 (0.68), 8.992 (14.83), 8.994 (16.00), 10.136 (3.78), 10.140 (4.00), 10.155 (3.69), 10.159 (3.79).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 527$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 352.

1-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV2 100 мг (211 мкмоль) соединения из Примера 120А преобразовали с 23.5 мг (232 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 43.7 мг (316 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12.2 мг (21.1 мкмоль) ксантфоса в 1.9 мл 1,4-диоксана. Затем добавили 100 мг N-ацетилцистеина и повторно перемешивали в течение 0.5 ч при КТ. После добавления 20 мл этилового эфира уксусной кислоты экстрагировали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органические фазы стустили и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 63.8 мг (56% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

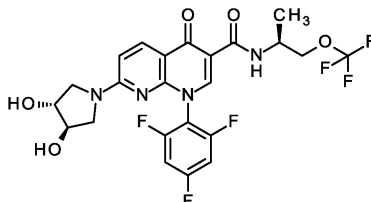
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.89), -0.008 (7.91), 0.008 (7.20), 0.146 (0.94), 0.343 (2.06), 0.356 (2.46), 0.368 (1.92), 0.379 (1.30), 0.549 (2.06), 0.563 (2.91), 0.578 (2.77), 0.588 (2.55), 0.598 (1.92), 0.608 (1.65), 0.622 (1.07), 0.638 (0.85), 0.648 (1.34), 0.659 (1.70), 0.669 (2.10), 0.684 (1.52), 0.689 (1.16), 1.208 (0.89), 1.215 (1.12), 1.227 (2.10), 1.248 (2.06), 1.260 (1.12), 2.337 (3.44), 2.366 (1.65), 2.380 (3.71), 2.670 (0.63), 2.710 (1.52), 2.899 (3.49), 2.914 (3.58), 2.942 (3.13), 2.957 (3.08), 3.287 (5.45), 3.345 (2.32), 3.374 (2.95), 3.398 (1.83), 3.563 (1.34), 3.574 (1.83), 3.582 (2.01), 3.593 (3.22), 3.605 (1.25), 3.611 (1.88), 3.624 (1.56), 4.239 (2.59), 4.382 (1.30), 4.402 (1.79), 4.420 (1.52), 5.318 (7.60), 5.327 (7.37), 7.563

(1.21), 7.567 (1.39), 7.576 (1.07), 7.579 (1.21), 7.587 (2.82), 7.599 (2.06), 7.607 (1.79), 7.610 (1.79), 7.623 (1.25), 7.654 (1.61), 7.665 (2.23), 7.669 (1.70), 7.675 (2.91), 7.686 (4.07), 7.689 (2.46), 7.715 (2.99), 7.729 (3.13), 7.736 (4.07), 7.750 (3.89), 7.757 (1.65), 7.771 (1.47), 8.529 (9.25), 8.551 (10.99), 8.722 (11.22), 8.744 (8.98), 8.984 (16.00), 10.277 (4.83), 10.301 (4.65).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 539$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 353.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



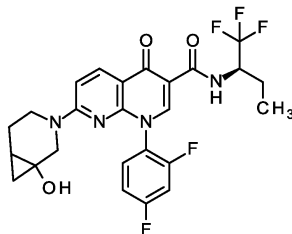
В соответствии с AAV3 50.0 мг (104 мкмоль) соединения из Примера 118А подвергли реакции с 16.0 мг (115 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 63.5 мкл (365 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл ацетонитрила, подкислили водной 1н. соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 47.9 мг (84% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.244 (16.00), 1.258 (15.83), 2.073 (7.16), 3.057 (2.15), 3.082 (2.68), 3.229 (1.66), 3.237 (1.86), 3.254 (1.49), 3.262 (1.42), 3.338 (3.21), 3.596 (1.49), 3.604 (1.66), 3.618 (1.42), 3.626 (1.26), 3.925 (2.55), 4.047 (2.55), 4.139 (0.89), 4.149 (1.29), 4.159 (4.41), 4.167 (7.16), 4.176 (4.90), 4.186 (1.03), 4.196 (1.09), 4.316 (0.70), 4.325 (1.23), 4.339 (1.62), 4.354 (1.13), 5.137 (3.41), 5.144 (3.38), 5.226 (3.35), 5.234 (3.25), 6.747 (6.92), 6.765 (6.96), 7.539 (1.89), 7.543 (2.09), 7.555 (3.48), 7.561 (3.54), 7.567 (1.62), 7.573 (2.09), 7.578 (1.76), 8.260 (8.68), 8.278 (8.08), 8.722 (12.99), 10.091 (4.07), 10.107 (3.84).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 354.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[4.1.0]гепт-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



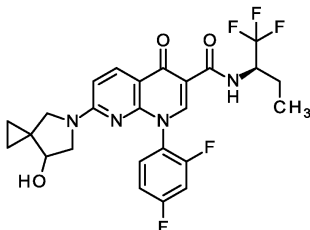
В соответствии с AAV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 21.2 мг (95% чистоты, 135 мкмоль) 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ол гидрохлорида в присутствии 68.0 мкл (390 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.5 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 49.9 мг (84% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.011 (2.18), -0.008 (5.18), 0.008 (3.42), 0.146 (0.60), 0.178 (1.43), 0.204 (1.20), 0.219 (1.62), 0.232 (0.90), 0.666 (1.84), 0.679 (1.99), 0.690 (2.10), 0.704 (1.77), 0.945 (7.51), 0.963 (16.00), 0.982 (7.70), 1.101 (1.92), 1.110 (1.77), 1.119 (1.80), 1.477 (1.01), 1.596 (1.20), 1.614 (1.54), 1.621 (1.43), 1.630 (1.88), 1.639 (1.65), 1.649 (1.58), 1.656 (1.73), 1.674 (1.28), 1.848 (1.35), 1.858 (1.62), 1.867 (1.58), 1.877 (1.77), 1.883 (1.58), 1.893 (1.39), 1.902 (1.24), 1.912 (1.13), 1.966 (1.05), 2.367 (1.28), 2.478 (1.95), 2.519 (3.15), 2.523 (3.64), 2.710 (1.20), 3.103 (0.79), 3.288 (5.07), 3.384 (1.77), 3.399 (1.50), 3.416 (1.50), 4.013 (2.85), 4.046 (2.55), 4.730 (1.46), 4.751 (1.31), 5.603 (2.70), 6.978 (2.74), 7.001 (2.74), 7.309 (1.46), 7.331 (2.63), 7.352 (1.39), 7.544 (1.50), 7.550 (1.58), 7.569 (2.52), 7.573 (2.48), 7.592 (1.46), 7.599 (1.35), 7.805 (1.80), 7.814 (1.69), 7.828 (1.69), 8.267 (10.07), 8.290 (9.31), 8.613 (7.25), 10.467 (5.07), 10.491 (4.77).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523$  [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 355.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



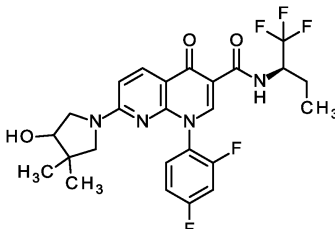
В соответствии с AAV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 21.2 мг (95% чистоты, 135 мкмоль) 3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-ол гидрохлорида в присутствии 68.0 мкл (393 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.5 мл диметилформаида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 48.8 мг (82% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.21), 0.470 (1.19), 0.585 (4.12), 0.818 (1.66), 0.949 (7.22), 0.968 (16.00), 0.986 (7.77), 1.598 (1.12), 1.616 (1.44), 1.624 (1.34), 1.633 (1.77), 1.642 (1.63), 1.651 (1.52), 1.659 (1.73), 1.677 (1.30), 1.850 (1.30), 1.860 (1.52), 1.869 (1.52), 1.879 (1.73), 1.885 (1.52), 1.895 (1.30), 1.904 (1.16), 1.913 (0.98), 2.367 (1.23), 2.563 (1.05), 2.711 (1.26), 3.168 (0.87), 3.202 (1.12), 3.228 (1.08), 3.288 (3.36), 3.298 (2.93), 3.334 (1.52), 3.344 (1.34), 3.355 (1.26), 3.624 (1.59), 3.668 (1.08), 3.741 (1.16), 4.734 (1.34), 4.753 (1.30), 4.942 (0.76), 4.987 (0.79), 6.655 (1.48), 6.677 (1.55), 6.776 (0.79), 6.798 (0.76), 7.326 (1.55), 7.571 (1.23), 7.812 (1.52), 8.277 (4.19), 8.300 (4.05), 8.614 (2.96), 10.504 (5.24), 10.528 (5.06).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 356.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



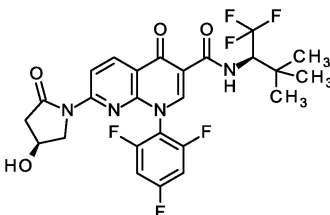
В соответствии с AAV3 50.0 мг (112 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 21.5 мг (95% чистоты, 135 мкмоль) 4,4-диметилпирролидин-3-ол гидрохлорида в присутствии 68.0 мкл (393 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.5 мл диметилформаида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 52.4 мг (88% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.21-5.00 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 1.5H), 3.07-2.82 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.04-0.84 (m, 9H), 2H при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 525 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 357.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с

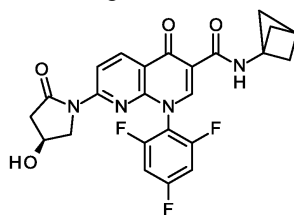
22.2 мг (143 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 68.0 мг (179 мкмоль) НАТУ и 41.5 мкл (240 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.2 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл ацетонитрила и 1 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 56.2 мг (84% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.93), 0.008 (0.57), 1.103 (16.00), 2.358 (0.92), 2.401 (1.06), 2.918 (0.90), 2.933 (0.92), 2.961 (0.82), 2.976 (0.78), 3.289 (1.34), 3.465 (0.91), 3.495 (1.09), 3.674 (0.83), 3.686 (0.99), 3.704 (0.76), 3.716 (0.65), 4.291 (0.70), 4.300 (0.67), 4.626 (0.57), 4.651 (0.73), 5.336 (2.14), 5.345 (2.04), 7.596 (0.65), 7.601 (0.72), 7.616 (1.15), 7.624 (1.13), 7.639 (0.68), 8.535 (3.00), 8.557 (3.38), 8.739 (3.49), 8.761 (2.76), 9.087 (3.75), 10.467 (1.27), 10.492 (1.18).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 358.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



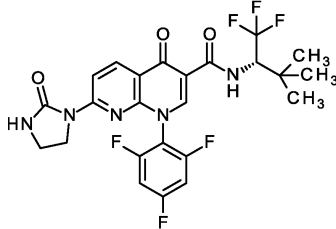
В соответствии с AAV1 45.0 мг (107 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 15.4 мг (129 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 61.2 мг (161 мкмоль) НАТУ и 37.4 мкл (210 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл ацетонитрила и 1 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 31.9 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.113 (16.00), 2.392 (0.81), 2.910 (0.63), 2.925 (0.66), 3.456 (0.70), 3.486 (0.85), 3.678 (0.73), 5.326 (0.89), 5.335 (0.88), 8.505 (1.28), 8.527 (1.65), 8.663 (1.35), 8.665 (1.49), 8.687 (1.16), 8.927 (2.46), 10.002 (1.75).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 359.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В соответствии с AAV1 30.0 мг (74.2 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 13.8 мг (89.0 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 33.9 мг (89.0 мкмоль) НАТУ и 32.0 мкл (190 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл DMSO, водой и 1 мл водной 1н. соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 31.5 мг (78% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

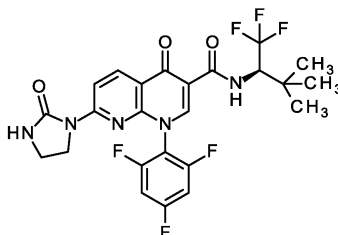
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.098 (16.00), 3.351 (1.68), 3.372 (1.25), 3.581 (1.30), 3.597 (1.13), 3.602 (1.65), 3.621 (0.93), 4.642 (0.74), 7.556 (1.06), 7.578 (1.77), 7.599 (1.05), 7.674 (1.85), 8.434 (2.49), 8.456 (3.12), 8.581 (3.18), 8.603 (2.40), 9.009 (3.62), 10.558 (1.22), 10.584 (1.17).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.12 мин; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]<sup>+</sup>.



Пример 360.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



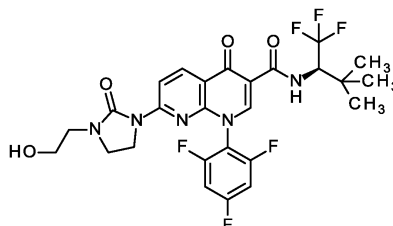
В соответствии с AAV1 30.0 мг (74.2 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 13.8 мг (89.0 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 33.9 мг (89.0 мкмоль) НАТУ и 32.0 мкл (190 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл DMSO, водой и 1 мл водной 1н. соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.2 мг (82% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.92), 0.008 (0.92), 1.098 (16.00), 3.351 (1.77), 3.371 (1.30), 3.580 (1.30), 3.596 (1.15), 3.601 (1.65), 3.620 (0.92), 4.641 (0.74), 7.555 (1.03), 7.578 (1.74), 7.599 (1.00), 7.673 (1.83), 8.433 (2.33), 8.455 (2.98), 8.580 (2.95), 8.603 (2.27), 9.009 (3.42), 10.558 (1.21), 10.583 (1.15).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.13 мин; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 361.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



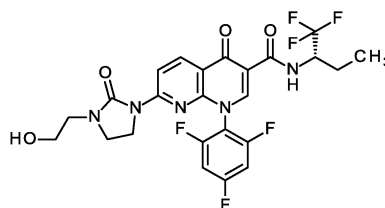
В соответствии с AAV1 30 мг (67 мкмоль) соединения из Примера 123А подвергли реакции с 12.5 мг (80.3 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 30.5 мг (80.3 мкмоль) НАТУ и 29 мкл (0.17 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2 мл DMSO, водой и 1 мл водной 1н. соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.3 мг (85% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.098 (16.00), 3.260 (1.13), 3.275 (2.52), 3.288 (1.60), 3.490 (1.10), 3.505 (2.50), 3.519 (2.79), 3.526 (2.42), 3.533 (2.77), 3.545 (1.40), 4.641 (0.73), 4.727 (0.93), 4.741 (2.09), 4.755 (0.89), 7.558 (1.06), 7.580 (1.87), 7.602 (1.03), 8.437 (2.12), 8.459 (2.61), 8.594 (2.67), 8.616 (1.99), 9.009 (3.66), 10.554 (1.19), 10.579 (1.13).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 362.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 30 мг (67 мкмоль) соединения из Примера 123А подвергли реакции с 13.1 мг (80.3 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 38.2 мг (100 мкмоль) НАТУ и 29 мкл (0.17 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Разбавили 1 мл

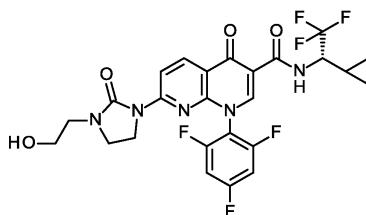
воды и 2 мл ацетонитрила и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.3 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.42), 0.008 (2.11), 0.959 (7.16), 0.978 (16.00), 0.996 (7.76), 1.624 (1.00), 1.641 (1.49), 1.659 (1.80), 1.684 (1.69), 1.702 (1.29), 1.881 (1.58), 1.891 (1.67), 1.915 (1.27), 2.328 (1.22), 2.524 (3.47), 2.670 (1.36), 3.259 (4.78), 3.273 (10.56), 3.287 (6.18), 3.489 (4.40), 3.504 (10.07), 3.518 (11.49), 3.524 (9.87), 3.532 (11.36), 3.543 (5.64), 4.727 (4.56), 4.741 (9.96), 4.755 (5.24), 7.558 (4.78), 7.581 (8.69), 7.603 (4.67), 8.434 (9.07), 8.456 (11.67), 8.563 (12.18), 8.586 (8.51), 8.996 (15.76), 10.195 (5.09), 10.219 (5.00).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.86 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 558 [M+H] $^+$ .

Пример 363.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



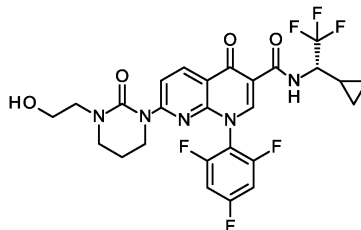
В соответствии с AAV1 30.0 мг (66.9 мкмоль) соединения из Примера 123А подвергли реакции с 14.1 мг (80.3 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 38.2 мг (100 мкмоль) НАТУ и 29 мкл (0.17 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл воды и 2 мл ацетонитрила и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 30.9 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.99), 0.008 (1.85), 0.331 (2.01), 0.342 (3.30), 0.354 (3.18), 0.365 (2.27), 0.377 (1.33), 0.528 (2.08), 0.540 (3.18), 0.553 (3.20), 0.559 (3.65), 0.564 (2.99), 0.577 (3.84), 0.586 (2.81), 0.596 (2.55), 0.607 (2.06), 0.621 (1.24), 0.635 (1.64), 0.645 (1.73), 0.656 (3.35), 0.659 (2.55), 0.666 (2.60), 0.672 (2.22), 0.677 (2.25), 0.680 (2.04), 0.687 (1.19), 0.692 (1.29), 0.699 (0.77), 1.199 (1.29), 1.207 (1.85), 1.220 (3.11), 1.228 (2.27), 1.240 (3.09), 1.252 (1.68), 1.260 (1.15), 2.328 (0.80), 2.524 (2.85), 2.671 (0.87), 3.260 (5.94), 3.274 (13.33), 3.288 (7.79), 3.463 (1.64), 3.478 (2.60), 3.493 (5.80), 3.498 (5.57), 3.504 (12.91), 3.519 (14.90), 3.524 (13.05), 3.532 (14.29), 3.542 (7.18), 3.547 (6.22), 3.566 (1.82), 4.372 (1.61), 4.393 (2.83), 4.415 (2.78), 4.435 (1.50), 4.726 (4.35), 4.740 (10.06), 4.754 (4.33), 7.547 (1.64), 7.555 (5.61), 7.570 (2.67), 7.578 (10.74), 7.585 (2.90), 7.600 (5.68), 7.608 (1.85), 8.435 (10.50), 8.457 (13.99), 8.567 (13.92), 8.590 (10.32), 8.988 (16.00), 10.336 (6.69), 10.360 (6.41).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.88 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 570 [M+H] $^+$ .

Пример 364.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В соответствии с AAV1 54 мг (78% чистоты, 91 мкмоль) соединения из Примера 125А подвергли реакции с 19.2 мг (109 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 41.6 мг (109 мкмоль) НАТУ и 40 мкл (0.23 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.9 мг (63% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

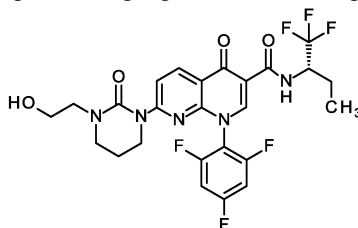
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (6.40), 0.008 (4.91), 0.146 (0.64), 0.333 (1.84), 0.343 (3.22), 0.355 (3.03), 0.366 (2.03), 0.378 (1.34), 0.534 (1.96), 0.545 (2.95), 0.560 (3.80), 0.578

(4.09), 0.588 (2.73), 0.599 (2.38), 0.609 (1.93), 0.623 (1.14), 0.637 (1.49), 0.647 (1.71), 0.658 (3.30), 0.668 (2.51), 0.676 (2.16), 0.693 (1.27), 1.187 (0.64), 1.200 (1.27), 1.208 (1.74), 1.220 (2.95), 1.229 (2.16), 1.241 (2.85), 1.253 (1.51), 1.261 (1.09), 1.274 (0.47), 1.878 (1.44), 1.893 (4.09), 1.907 (6.28), 1.922 (4.29), 1.937 (1.56), 2.001 (0.64), 2.323 (1.04), 2.328 (1.44), 2.332 (1.04), 2.366 (0.89), 2.519 (6.57), 2.524 (5.16), 2.665 (1.22), 2.670 (1.64), 2.675 (1.17), 2.710 (1.02), 3.374 (9.15), 3.384 (16.00), 3.398 (9.35), 3.403 (8.04), 3.496 (6.08), 3.511 (8.53), 3.526 (9.23), 3.541 (10.37), 3.555 (9.13), 3.570 (2.98), 4.368 (1.54), 4.389 (2.63), 4.410 (2.60), 4.431 (1.36), 4.695 (3.97), 4.709 (8.81), 4.723 (3.84), 7.571 (5.28), 7.593 (10.15), 7.615 (5.43), 7.623 (1.79), 8.163 (11.66), 8.186 (12.73), 8.500 (12.92), 8.522 (11.44), 9.009 (15.93), 10.318 (6.25), 10.342 (5.98).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.87$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 584 [M+H]^+$ .

Пример 365.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



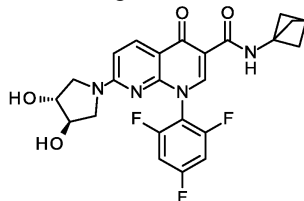
В соответствии с ААV1 54 мг (78% чистоты, 91 мкмоль) соединения из Примера 125А подвергли реакции с 13.9 мг (109 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин в присутствии 41.6 мг (109 мкмоль) НАТУ и 56 мкл (0.32 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 34.3 мг (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.74), 0.008 (2.26), 0.961 (7.23), 0.980 (16.00), 0.998 (7.82), 1.626 (1.06), 1.644 (1.46), 1.651 (1.28), 1.661 (1.79), 1.670 (1.57), 1.679 (1.50), 1.687 (1.72), 1.705 (1.28), 1.863 (1.46), 1.873 (2.05), 1.882 (2.48), 1.892 (5.19), 1.898 (4.38), 1.908 (6.72), 1.917 (3.98), 1.923 (4.27), 1.938 (1.57), 3.369 (5.52), 3.374 (7.82), 3.384 (13.41), 3.389 (11.76), 3.398 (7.96), 3.404 (6.65), 3.497 (5.19), 3.512 (7.27), 3.527 (8.26), 3.541 (9.39), 3.555 (8.26), 3.570 (2.59), 4.693 (4.02), 4.707 (9.13), 4.721 (4.24), 4.759 (1.42), 4.778 (1.35), 7.566 (1.28), 7.574 (4.42), 7.596 (8.15), 7.618 (4.46), 7.625 (1.39), 8.163 (9.86), 8.185 (10.85), 8.497 (10.85), 8.519 (9.64), 9.017 (13.11), 10.174 (5.19), 10.198 (4.97).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572 [M+H]^+$ .

Пример 366.

N-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



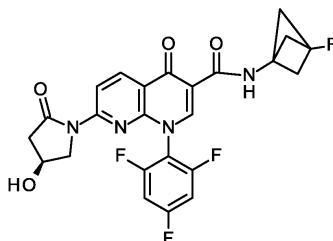
В соответствии с ААV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 17.0 мг (142 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 72 мкл (0.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 48.8 мг (84% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.50), 2.073 (0.58), 2.093 (16.00), 2.476 (3.02), 5.136 (0.77), 5.218 (0.77), 6.738 (1.36), 6.760 (1.37), 7.568 (0.82), 8.230 (1.64), 8.253 (1.57), 8.660 (2.53), 10.283 (1.64).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 487 [M+H]^+$ .

Пример 367.

N-(3-Фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



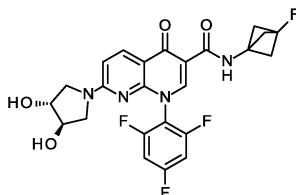
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 19.7 мг (143 мкмоль) 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 73 мкл (0.42 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 45.1 мг (68% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.64), -0.008 (5.57), 0.008 (5.29), 2.073 (2.43), 2.113 (11.93), 2.328 (1.00), 2.332 (0.86), 2.349 (4.57), 2.393 (5.29), 2.670 (1.07), 2.675 (0.79), 2.911 (4.64), 2.926 (4.86), 2.954 (4.36), 2.969 (4.21), 3.339 (1.79), 3.454 (4.64), 3.484 (5.64), 3.665 (4.14), 3.677 (5.14), 3.695 (4.00), 3.707 (3.50), 4.292 (3.43), 5.324 (5.93), 5.332 (6.43), 7.595 (2.71), 7.601 (3.29), 7.614 (4.93), 7.624 (5.00), 7.637 (3.29), 7.644 (2.64), 8.505 (1.43), 8.513 (11.86), 8.527 (1.93), 8.535 (14.64), 8.665 (1.79), 8.672 (14.64), 8.687 (1.50), 8.694 (11.43), 8.926 (1.64), 8.964 (16.00), 10.003 (1.14), 10.119 (12.29).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.74 мин; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 368.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



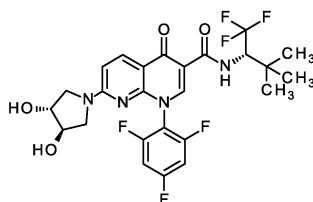
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 19.6 мг (142 мкмоль) 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амингидрохлорида в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 73 мкл (0.420 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.2 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 50.1 мг (75% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (3.60), 0.008 (3.27), 2.073 (16.00), 2.094 (9.42), 2.476 (2.09), 3.047 (2.50), 3.079 (3.34), 3.222 (2.02), 3.231 (2.25), 3.253 (1.66), 3.264 (1.66), 3.337 (3.32), 3.586 (1.79), 3.595 (2.02), 3.612 (1.63), 3.623 (1.48), 3.922 (3.11), 4.044 (3.06), 5.131 (4.39), 5.139 (4.31), 5.221 (4.39), 5.230 (4.21), 6.738 (0.94), 6.747 (7.09), 6.760 (1.07), 6.770 (7.22), 7.546 (2.58), 7.562 (4.49), 7.569 (4.52), 7.577 (1.68), 7.585 (2.65), 8.231 (1.48), 8.236 (8.55), 8.253 (1.51), 8.258 (8.04), 8.660 (1.38), 8.700 (12.48), 10.283 (0.92), 10.425 (9.08).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.57 мин; MS (ESIpos): m/z = 505 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 369.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



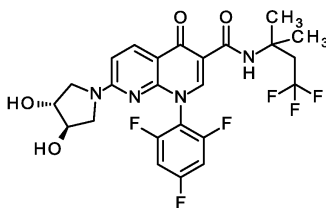
В соответствии с AAV1 30 мг (71 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 13 мг (85 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амина в присутствии 32 мг (85 мкмоль) HATU и 43 мкл (0.25 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 32.4 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.17), 0.008 (2.14), 1.089 (16.00), 3.059 (0.72), 3.090 (0.96), 3.241 (0.66), 3.328 (1.22), 3.355 (0.91), 3.610 (0.59), 3.929 (0.86), 4.052 (0.86), 4.621 (0.73), 5.138 (1.04), 5.146 (1.08), 5.236 (1.02), 5.245 (1.02), 6.770 (2.04), 6.792 (2.09), 7.548 (0.63), 7.560 (0.95), 7.570 (0.98), 7.583 (0.64), 8.295 (2.41), 8.318 (2.25), 8.815 (3.51), 10.764 (1.24), 10.790 (1.18).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 370.

7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



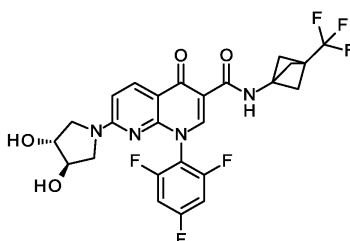
В соответствии с AAV1 1.19 г (2.82 ммоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 601 мг (3.38 ммоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 1.29 г (3.38 ммоль) HATU и 1.72 мл (9.87 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 28 мл диметилформаида. В исходную смесь добавили 40 мл воды и 15 мл водной 1 М соляной кислоты и трижды экстрагировали 40 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушили, сгустили и осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). В заключение продукт суспендировали в 10 мл ацетонитрила и дополнительно разбавили 15 мл трет-бутилметилового эфира. Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем отфильтровали. Осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 1.20 г (78% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.34 (s, 0.5H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 371.

7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



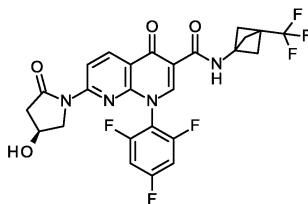
В соответствии с AAV1 30 мг (71 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 17 мг (85 мкмоль) 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 32.5 мг (85.4 мкмоль) HATU и 43 мкл (0.25 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 27.6 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.73), 0.008 (1.57), 2.073 (7.45), 2.356 (16.00), 3.077 (0.74), 3.923 (0.74), 4.043 (0.74), 5.132 (1.08), 5.141 (1.08), 5.222 (1.05), 5.232 (1.05), 6.749 (1.73), 6.771 (1.75), 7.568 (1.12), 8.233 (2.13), 8.256 (2.00), 8.711 (3.43), 10.465 (2.33).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 372.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пент-1-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



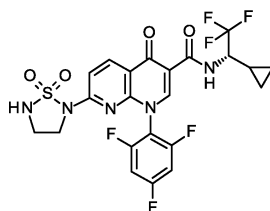
В соответствии с AAV1 30 мг (71 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 17 мг (95% чистоты, 86 мкмоль) 3-(трифторметил)бицикло [1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 33 мг (86 мкмоль) НАТУ и 44 мкл (0.25 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 24.3 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.13), 0.008 (1.94), 2.349 (0.88), 2.376 (16.00), 2.392 (1.16), 2.911 (0.75), 2.926 (0.78), 2.954 (0.69), 2.969 (0.69), 3.454 (0.78), 3.484 (0.97), 3.666 (0.69), 3.677 (0.85), 3.695 (0.66), 5.324 (1.66), 5.333 (1.66), 7.613 (0.81), 7.622 (0.85), 8.514 (1.85), 8.536 (2.35), 8.671 (2.29), 8.693 (1.78), 8.974 (2.79), 10.159 (2.32).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 373.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-(1,1-диоксидо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



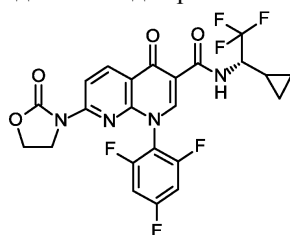
104 мг (159 мкмоль) соединения из Примера 127А в 10 мл этанола растворили. Получили 112 мг (20% чистоты, 159 мкмоль) палладий(II)гидроксида на угле добавили и гидрировали в течение ночи при нормальном давлении. Реакционный раствор отфильтровали, фильтрат сгустили и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Дальнейшую очистку осуществляли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: Chiralpak IE 5 мкм; поток: 15 мл/мин; температура: 35°C; элюент: 25% этанол, 75% n-гептан). Получили 23.0 мг (25% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (1.73), -0.008 (16.00), 0.008 (12.76), 0.146 (1.66), 0.341 (2.75), 0.355 (2.60), 0.365 (1.62), 0.377 (1.02), 0.538 (1.62), 0.548 (2.45), 0.562 (3.84), 0.579 (3.61), 0.598 (1.92), 0.609 (1.58), 0.622 (0.98), 0.638 (1.17), 0.647 (1.47), 0.659 (2.56), 0.668 (2.03), 0.680 (1.62), 0.693 (1.05), 1.186 (0.53), 1.198 (1.05), 1.206 (1.43), 1.219 (2.48), 1.239 (2.79), 1.251 (1.51), 1.259 (1.02), 2.327 (1.77), 2.366 (0.83), 2.523 (5.16), 2.665 (1.39), 2.670 (1.88), 2.710 (0.87), 3.457 (3.46), 3.473 (8.24), 3.489 (4.40), 3.752 (4.82), 3.767 (9.04), 3.783 (3.95), 4.368 (1.28), 4.389 (2.22), 4.409 (2.18), 4.429 (1.20), 7.285 (7.98), 7.307 (8.06), 7.513 (4.44), 7.535 (8.43), 7.557 (4.44), 8.037 (4.37), 8.651 (9.56), 8.673 (9.11), 9.002 (13.55), 10.278 (5.12), 10.302 (4.93).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 562 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 374.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



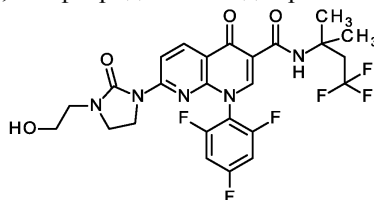
В соответствии с AAV2 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 11.0 мг (126 мкмоль) 1,3-оксазолидин-2-она в присутствии 21.8 мг (158 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12 мг (21 мкмоль) ксантфоса в 0.75 мл 1,4-диоксана. Затем объем смеси сгустили при пониженном давлении, осадок 1 мл водной 1н. соляной кислоты и растворили 2 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.6 мг (60% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.85), 0.008 (1.34), 0.343 (2.89), 0.357 (2.89), 0.369 (1.83), 0.380 (1.16), 0.541 (1.73), 0.551 (2.65), 0.564 (4.20), 0.582 (4.03), 0.590 (2.61), 0.601 (2.20), 0.611 (1.73), 0.624 (1.06), 0.641 (1.38), 0.650 (1.51), 0.661 (2.74), 0.671 (2.24), 0.682 (1.85), 0.696 (1.19), 1.206 (1.14), 1.215 (1.60), 1.227 (2.57), 1.235 (2.01), 1.248 (2.52), 1.260 (1.47), 1.268 (0.97), 2.073 (1.68), 2.329 (0.69), 2.670 (0.82), 3.745 (4.87), 3.764 (8.60), 3.785 (5.74), 4.372 (7.16), 4.393 (11.23), 4.412 (7.07), 4.437 (1.29), 7.563 (5.18), 7.585 (9.68), 7.608 (5.18), 7.616 (1.64), 8.325 (9.92), 8.347 (10.78), 8.719 (10.89), 8.741 (9.60), 9.063 (16.00), 10.243 (5.50), 10.267 (5.30).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 375.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



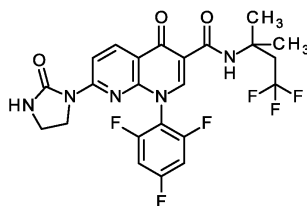
В соответствии с AAV1 30 мг (67 мкмоль) соединения из Примера 123А подвергли реакции с 14 мг (80 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 38.2 мг (100 мкмоль) НАТУ и 29.1 мкл (170 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты, 1 мл ацетонитрила и 1 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 29.2 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (1.93), 1.495 (16.00), 2.524 (1.37), 2.670 (0.45), 2.913 (0.72), 2.943 (2.05), 2.973 (1.98), 3.003 (0.60), 3.255 (1.60), 3.270 (3.55), 3.284 (2.02), 3.488 (1.52), 3.501 (3.04), 3.518 (4.32), 3.530 (3.12), 4.739 (1.17), 7.553 (1.55), 7.574 (2.79), 7.596 (1.55), 8.410 (3.01), 8.433 (3.90), 8.542 (4.00), 8.565 (2.88), 8.884 (4.99), 9.980 (3.23).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 376.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



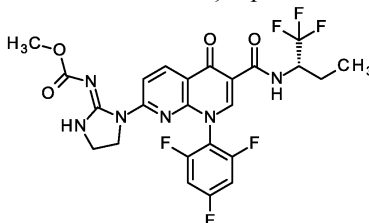
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 26.4 мг (148 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) НАТУ и 53.9 мкл (309 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты и 1 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и затем нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 35.7 мг (55% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (1.01), 1.495 (16.00), 2.524 (0.93), 2.913 (0.71), 2.943 (2.10), 2.973 (2.00), 3.003 (0.62), 3.325 (1.57), 3.345 (2.21), 3.365 (1.69), 3.572 (1.77), 3.594 (2.24), 3.612 (1.26), 7.550 (1.45), 7.572 (2.62), 7.594 (1.48), 7.649 (2.43), 8.406 (2.75), 8.429 (3.80), 8.528 (3.71), 8.551 (2.69), 8.884 (4.36), 9.985(3.18).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 528$   $[M+H]^+$ .

Пример 377.

Метил- $\{1-[5\text{-оксо-6-}\{[(2S)\text{-}1,1,1\text{-трифторбутан-2-ил}]\text{карбамоил}\}-8\text{-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}]\text{имидазолидин-2-илиден}\}$  карбамат



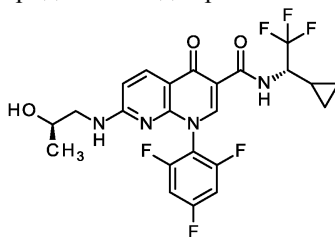
100 мг (205 мкмоль) соединения из Примера 128А и 57 мкл (0.41 ммоль) триэтиламина растворили в 2.0 мл дихлорметана. Добавили 32.0 мг (205 мкмоль) метил(дихлорметилеп)карбамата и перемешивали в течение ночи при КТ. В реакционную смесь добавили 20 мл этилового эфира уксусной кислоты и трижды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили и сгустили. Осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 33.7 мг (29% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (1.62), 0.963 (2.65), 0.981 (5.90), 1.000 (2.87), 1.645 (0.55), 1.662 (0.64), 1.670 (0.54), 1.686 (0.62), 1.705 (0.42), 1.865 (0.50), 1.874 (0.56), 1.883 (0.54), 1.893 (0.64), 1.909 (0.50), 1.928 (0.42), 2.329 (0.42), 2.670 (0.48), 3.520 (0.91), 3.541 (2.07), 3.563 (1.92), 3.611 (16.00), 3.655 (2.02), 3.678 (2.20), 3.697 (0.96), 4.757 (0.55), 7.565 (1.66), 7.587 (3.13), 7.609 (1.67), 8.623 (3.35), 8.646 (3.76), 8.918 (4.03), 8.940 (3.39), 8.964 (1.06), 9.027 (5.59), 10.171 (1.83), 10.194 (1.78).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571$   $[M+H]^+$ .

Пример 378.

$N-[(1S)\text{-}1\text{-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил}]\text{-}7\text{-}\{[(2R)\text{-}2\text{-гидроксипропил}]\text{амино}\}\text{-}4\text{-оксо-}1\text{-}(2,4,6\text{-трифторфенил})\text{-}1,4\text{-дигидро-}1,8\text{-нафтиридин-}3\text{-амид карбоновой кислоты}$



В соответствии с ААV3 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 33.2 мг (441 мкмоль) (2R)-1-аминопропан-2-ола в присутствии 190 мкл (1.10 ммоль)  $N,N$ -диизопропилэтиламина в 3.1 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 145 мг (89% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

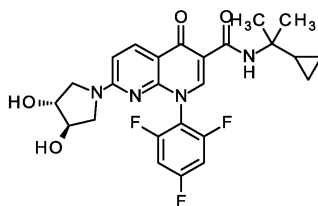
$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.150 (0.47), -0.008 (4.10), 0.008 (3.55), 0.146 (0.47), 0.307 (1.05), 0.318 (2.37), 0.329 (3.71), 0.341 (3.77), 0.353 (2.84), 0.365 (1.52), 0.490 (0.99), 0.501 (2.60), 0.513 (3.85), 0.525 (3.29), 0.535 (2.80), 0.542 (2.68), 0.549 (2.43), 0.562 (3.79), 0.573 (3.22), 0.583 (2.96), 0.593 (2.41), 0.607 (1.52), 0.622 (1.82), 0.632 (2.17), 0.643 (3.31), 0.653 (3.10), 0.658 (3.00), 0.667 (3.08), 0.675 (1.42), 0.688 (1.03), 0.826 (15.80), 0.842 (16.00), 1.159 (0.79), 1.171 (1.54), 1.179 (2.27), 1.191 (3.91), 1.200 (2.72), 1.212 (3.87), 1.224 (1.99), 1.232 (1.34), 1.244 (0.59), 2.073 (14.17), 2.328 (1.01), 2.333 (0.75), 2.366 (0.79), 2.519 (4.28), 2.524 (3.26), 2.666 (0.79), 2.670 (1.01), 2.710 (0.81), 2.762 (1.12), 2.778 (1.74), 2.795 (2.58), 2.813 (2.31), 2.828 (1.48), 2.984 (1.68), 2.997 (2.51), 3.009 (2.11), 3.029 (1.91), 3.042 (1.40), 3.559 (2.55), 4.330 (0.51), 4.350 (1.93), 4.370 (3.26), 4.392 (3.26), 4.412 (1.74), 4.639 (5.68), 4.650 (5.74), 6.729 (6.67), 6.752 (6.89), 7.535 (6.41), 7.556 (11.17), 7.578 (6.29), 8.137 (6.29), 8.160 (8.19), 8.174 (4.42), 8.188 (2.37), 8.765 (13.93), 10.591 (5.58), 10.615 (5.31).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 515$   $[M+H]^+$ .



Пример 379.

N-(2-Циклопропилпропан-2-ил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



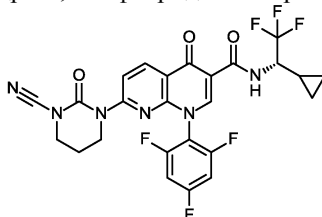
В соответствии с AAV1 30 мг (71 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 8.5 мг (85 мкмоль) 2-циклопропилпропан-2-амина в присутствии 32 мг (85 мкмоль) НАТУ и 43 мкл (0.25 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл воды и 2 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 21.9 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.396 (5.13), 0.414 (4.63), 1.311 (16.00), 2.073 (2.35), 3.049 (0.58), 3.080 (0.80), 3.230 (0.49), 3.253 (0.41), 3.336 (0.74), 3.594 (0.49), 3.921 (0.75), 4.042 (0.75), 5.129 (0.82), 5.221 (0.81), 6.728 (1.58), 6.751 (1.58), 7.536 (0.69), 7.555 (1.16), 7.578 (0.64), 8.256 (1.85), 8.278 (1.73), 8.642 (3.25), 9.938 (2.06).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 380.

7-(3-Суан-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



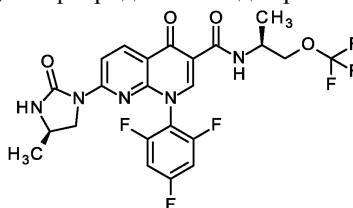
В соответствии с AAV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 28.9 мг (231 мкмоль) 2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-карбонитрила в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантафоса в 2.1 мл 1,4-диоксана. Затем добавили 2 мл воды и 3 мл ацетонитрила. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 74.0 мг (62% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (1.15), -0.008 (8.97), 0.008 (8.97), 0.146 (1.12), 0.343 (2.62), 0.356 (2.87), 0.558 (2.55), 0.571 (4.38), 0.584 (3.80), 0.652 (1.63), 0.674 (2.59), 1.232 (2.68), 1.252 (2.40), 2.026 (3.86), 2.040 (5.17), 2.055 (4.09), 2.073 (11.15), 2.328 (1.92), 2.367 (0.93), 2.671 (1.88), 2.710 (0.89), 3.589 (5.05), 3.603 (6.71), 3.617 (5.01), 3.812 (5.43), 3.827 (9.52), 3.841 (5.37), 4.367 (1.31), 4.389 (2.49), 4.409 (2.14), 7.579 (4.89), 7.601 (9.10), 7.624 (5.05), 8.136 (11.08), 8.158 (11.31), 8.695 (11.98), 8.717 (10.57), 9.089 (16.00), 10.195 (5.37), 10.219 (4.89).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 381.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 100 мг (97% чистоты, 232 мкмоль) соединения из Примера 129D подвергли реакции с 50.0 мг (278 мкмоль) (2S)-1-(трифторметокси)пропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.3 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, водой и ацетонитрилом и раствор очистили

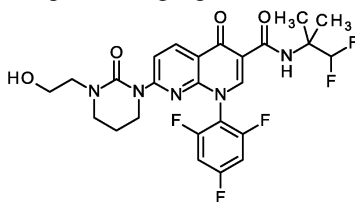
посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 69.3 мг (55% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.007 (0.71), 0.007 (0.68), 1.120 (10.98), 1.131 (11.18), 1.233 (0.41), 1.256 (16.00), 1.270 (15.96), 2.516 (2.00), 2.520 (1.59), 2.524 (1.18), 3.084 (1.25), 3.093 (2.58), 3.104 (2.65), 3.112 (1.27), 3.711 (1.38), 3.728 (3.72), 3.745 (3.68), 3.749 (3.29), 3.763 (1.38), 3.780 (0.61), 4.157 (0.78), 4.166 (1.11), 4.177 (4.39), 4.184 (5.76), 4.193 (4.96), 4.203 (0.92), 4.213 (1.01), 4.335 (0.64), 4.345 (1.15), 4.359 (1.55), 4.373 (1.09), 4.383 (0.52), 7.550 (1.03), 7.554 (1.02), 7.569 (4.16), 7.587 (4.18), 7.607 (1.02), 7.808 (5.93), 8.406 (8.66), 8.424 (10.07), 8.538 (10.69), 8.556 (8.06), 8.904 (12.01), 9.902 (3.85), 9.917 (3.70).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 382.

N-(1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[3-(2-гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



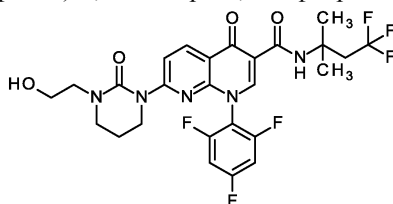
В соответствии с ААV1 25 мг (97% чистоты, 52 мкмоль) соединения из Примера 125А подвергли реакции с 9.2 мг (63 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 24 мг (63 мкмоль) НАТУ и 23 мкл (0.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.4 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, водой и ацетонитрилом и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 16.2 мг (56% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.007 (0.86), 0.006 (0.84), 1.451 (16.00), 1.880 (0.39), 1.891 (1.10), 1.904 (1.70), 1.916 (1.18), 1.927 (0.41), 2.515 (2.23), 2.518 (1.70), 2.522 (1.29), 3.368 (1.68), 3.373 (2.29), 3.380 (4.11), 3.385 (3.51), 3.392 (2.47), 3.397 (2.00), 3.494 (1.65), 3.506 (2.23), 3.518 (1.63), 3.528 (1.16), 3.539 (2.88), 3.551 (2.60), 3.563 (0.84), 4.688 (1.27), 4.699 (2.94), 4.710 (1.25), 6.317 (0.84), 6.431 (1.63), 6.544 (0.76), 7.571 (1.39), 7.588 (2.45), 7.606 (1.37), 8.140 (3.64), 8.158 (3.68), 8.484 (3.92), 8.502 (3.43), 8.927 (5.03), 10.099 (3.13).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 383.

7-[3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



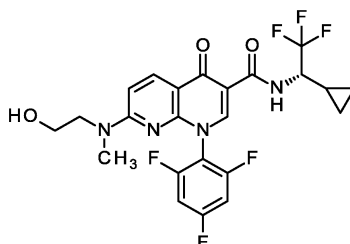
В соответствии с ААV1 19 мг (99% чистоты, 41 мкмоль) соединения из Примера 125А подвергли реакции с 8.7 мг (49 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 19 мг (49 мкмоль) НАТУ и 18 мкл (0.10 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл водной 1н. соляной кислоты, водой и ацетонитрилом и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 9.30 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.497 (16.00), 1.880 (0.42), 1.892 (1.17), 1.904 (1.81), 1.916 (1.24), 1.928 (0.45), 2.519 (0.74), 2.523 (0.56), 2.924 (0.69), 2.948 (2.01), 2.972 (1.89), 2.996 (0.57), 3.369 (1.76), 3.374 (2.47), 3.381 (4.30), 3.386 (3.67), 3.392 (2.62), 3.398 (2.12), 3.495 (1.74), 3.507 (2.38), 3.519 (1.71), 3.529 (1.21), 3.541 (2.97), 3.552 (2.69), 3.564 (0.87), 4.689 (1.27), 4.700 (2.92), 4.711 (1.25), 7.569 (1.48), 7.587 (2.61), 7.604 (1.47), 8.136 (3.98), 8.154 (3.98), 8.478 (4.27), 8.496 (3.72), 8.904 (5.42), 9.962 (3.28).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 384.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



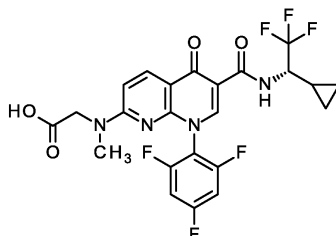
В соответствии с ААV3 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 8.7 мг (116 мкмоль) 2-(метиламино)этанола в присутствии 64 мкл (0.37 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.56 мл диметилформаида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.2 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 43.6 мг (81% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.313 (1.08), 0.324 (2.62), 0.334 (4.16), 0.346 (4.12), 0.358 (3.20), 0.370 (1.57), 0.498 (1.08), 0.510 (2.93), 0.521 (4.27), 0.534 (3.75), 0.547 (3.80), 0.556 (3.35), 0.567 (4.19), 0.578 (3.62), 0.588 (3.27), 0.599 (2.68), 0.612 (1.63), 0.626 (2.04), 0.636 (2.30), 0.647 (3.74), 0.658 (3.39), 0.663 (3.25), 0.671 (3.20), 0.679 (1.57), 0.692 (1.03), 1.164 (0.78), 1.176 (1.59), 1.184 (2.37), 1.196 (4.08), 1.205 (3.00), 1.217 (3.98), 1.229 (2.16), 1.237 (1.46), 1.249 (0.63), 2.328 (0.79), 2.366 (0.64), 2.670 (0.91), 2.711 (0.79), 2.833 (1.26), 3.123 (2.01), 3.538 (1.66), 4.332 (0.55), 4.352 (2.17), 4.373 (3.82), 4.394 (3.72), 4.414 (1.97), 4.434 (0.48), 4.615 (0.72), 6.961 (1.39), 7.525 (5.57), 7.547 (10.59), 7.569 (5.53), 8.261 (2.60), 8.280 (2.50), 8.805 (16.00), 10.546 (6.57), 10.570 (6.32).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 385.

N-[6-[[[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил]-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-N-метилглицин



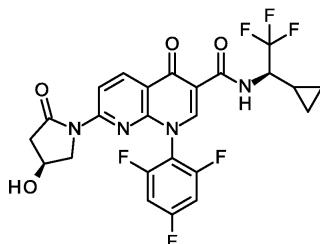
В соответствии с ААV3 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 50.0 мг (325 мкмоль) этил-N-метилглицинат гидрохлорида в присутствии 64 мкл (0.37 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.0 мл диметилформаида. Реакционную смесь разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.2 мл водной 1н. соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 32.0 мг (56% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 12.44 (br. s, 1H), 10.50 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41-8.25 (m, 1H), 7.62-7.35 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1.4H), 3.15 (br. s, 2.3H), 2.81 (br. s, 0.5H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.70-0.49 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.85 мин; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 386.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



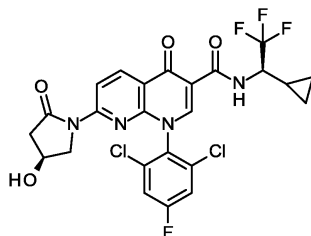
В соответствии с AAV1 11.0 г (26.2 ммоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 5.53 г (31.5 ммоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 15.0 г (39.3 ммоль) НАТУ и 11.4 мл (65.6 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 150 мл диметилформамида. Смесь повторно перемешивали в течение 1.5 ч при комнатной температуре и затем исходную смесь перемешали в ледяной воде с небольшим количеством водной соляной кислоты. Осадок откачали и промыли водой. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (петролейный эфир/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1 и дихлорметан/метанол 9:1). Получили 11 г (76% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (2.09), 0.332 (1.29), 0.337 (1.43), 0.346 (2.78), 0.358 (2.64), 0.371 (1.67), 0.381 (1.15), 0.541 (1.63), 0.551 (2.52), 0.565 (3.70), 0.582 (3.68), 0.591 (2.39), 0.602 (1.99), 0.612 (1.61), 0.626 (1.01), 0.640 (1.25), 0.649 (1.45), 0.661 (2.70), 0.670 (2.11), 0.685 (1.57), 0.696 (1.07), 1.106 (1.49), 1.175 (1.11), 1.193 (1.07), 1.206 (1.09), 1.214 (1.51), 1.227 (2.50), 1.235 (1.85), 1.247 (2.48), 1.259 (1.37), 1.268 (0.95), 1.989 (2.03), 2.356 (3.72), 2.399 (4.35), 2.731 (0.83), 2.891 (1.09), 2.917 (3.56), 2.931 (3.74), 2.960 (3.30), 2.974 (3.20), 3.463 (3.74), 3.493 (4.55), 3.674 (3.26), 3.685 (4.03), 3.703 (3.10), 3.715 (2.74), 4.290 (2.76), 4.299 (2.78), 4.378 (1.33), 4.398 (2.29), 4.420 (2.21), 4.440 (1.21), 5.330 (9.02), 5.339 (8.94), 7.592 (2.15), 7.600 (2.80), 7.611 (4.09), 7.622 (4.09), 7.635 (2.74), 7.642 (2.07), 8.533 (10.41), 8.556 (12.48), 8.710 (12.66), 8.733 (9.92), 9.064 (16.00), 10.249 (5.43), 10.273 (5.21).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 387.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



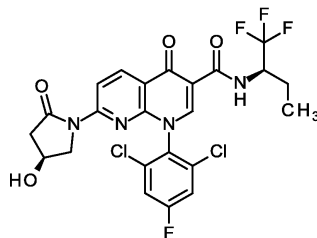
В соответствии с AAV2 150 мг (99% чистоты, 292 мкмоль) соединения из Примера 130С преобразовали с 32.5 мг (321 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 60.5 мг (438 мкмоль) карбоната калия, 6.6 мг (29 мкмоль) ацетата палладия(II) и 34 мг (58 мкмоль) ксантофоса в 3.0 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили разделением посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 22 мин 55% ацетонитрил, до 35 мин 65% АСN, до 36 мин и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 25 мг (15% теор. вых., 97.6% чистоты) указанного в заголовке соединения. Затем смешанные фракции снова очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-метанол градиент) и получили дополнительные 89.2 мг (52% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (3.21), 0.008 (3.00), 0.343 (0.98), 0.353 (1.81), 0.365 (1.66), 0.554 (1.65), 0.569 (2.02), 0.587 (2.18), 0.597 (1.50), 0.607 (1.29), 0.645 (0.88), 0.655 (0.93), 0.666 (1.86), 0.676 (1.40), 1.214 (0.99), 1.227 (1.61), 1.235 (1.22), 1.248 (1.52), 1.259 (0.91), 2.073 (1.27), 2.341 (2.38), 2.386 (2.72), 2.912 (2.30), 2.927 (2.35), 2.956 (2.17), 2.970 (2.05), 3.287 (2.77), 3.375 (2.46), 3.404 (3.01), 3.597 (2.13), 3.610 (2.53), 3.627 (2.05), 3.640 (1.73), 4.270 (1.84), 4.385 (1.48), 4.406 (1.43), 5.329 (5.75), 5.338 (5.59), 7.906 (1.99), 7.913 (5.03), 7.923 (4.69), 7.929 (3.13), 7.934 (4.95), 7.943 (4.50), 7.950 (2.09), 8.531 (7.38), 8.553 (8.44), 8.723 (8.78), 8.746 (6.86), 9.004 (16.00), 10.285 (3.50), 10.309 (3.47).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 573 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 388.

1-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV2 150 мг (99% чистоты, 299 мкмоль) соединения из Примера 131А преобразовали с 33.3 мг (329 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 62.0 мг (448 мкмоль) кар-

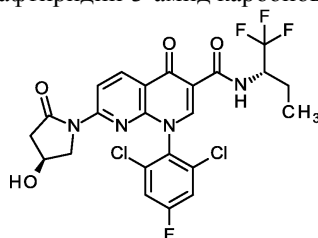
боната калия, 6.7 мг (30 мкмоль) ацетата палладия(II) и 35 мг (60 мкмоль) ксантфоса в 3.3 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 3.0 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 22 мин 55% ацетонитрил, до 35 мин 65% ACN, до 36 мин и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции сгустили и повторно очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-метанол градиент). Получили 65.2 мг (39% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.007 (5.14), 0.007 (4.29), 0.971 (5.91), 0.986 (12.43), 1.001 (6.04), 1.648 (0.89), 1.662 (1.16), 1.667 (1.00), 1.676 (1.35), 1.682 (1.22), 1.690 (1.13), 1.696 (1.26), 1.710 (0.96), 1.875 (0.98), 1.883 (1.18), 1.890 (1.18), 1.898 (1.35), 1.903 (1.18), 1.911 (1.05), 1.918 (0.89), 2.347 (2.86), 2.381 (3.23), 2.919 (2.46), 2.931 (2.64), 2.954 (2.35), 2.965 (2.27), 3.286 (5.71), 3.376 (2.94), 3.400 (3.42), 3.603 (2.38), 3.613 (2.88), 3.627 (2.33), 3.637 (2.05), 4.259 (0.98), 4.269 (2.16), 4.278 (2.07), 4.767 (1.09), 4.783 (1.02), 5.328 (6.02), 5.336 (6.02), 5.754 (16.00), 7.912 (2.07), 7.917 (4.66), 7.927 (5.43), 7.934 (5.84), 7.944 (4.19), 7.949 (2.27), 8.531 (7.28), 8.549 (8.15), 8.721 (8.61), 8.739 (6.95), 9.010 (15.72), 10.140 (3.84), 10.159 (3.71).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 389.

1-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



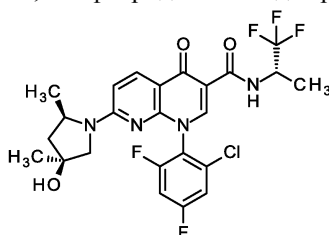
В соответствии с AAV2 150 мг (99% чистоты, 299 мкмоль) соединения из Примера 132А преобразовали с 33.3 мг (329 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 62.0 мг (448 мкмоль) карбоната калия, 6.7 мг (30 мкмоль) ацетата палладия(II) и 35 мг (60 мкмоль) ксантфоса в 3.0 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 3.0 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 22 мин 55% ацетонитрил, до 35 мин 65% ACN, до 36 мин и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции сгустили и повторно очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-метанол градиент). Получили 13.0 мг (8% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.120 (1.67), -0.013 (2.76), -0.007 (16.00), 0.007 (13.28), 0.117 (1.63), 0.971 (3.73), 0.986 (7.69), 1.001 (3.73), 1.147 (1.17), 1.236 (1.36), 1.662 (0.74), 1.667 (0.66), 1.675 (0.89), 1.682 (0.82), 1.690 (0.78), 1.695 (0.82), 1.710 (0.58), 1.875 (0.62), 1.882 (0.74), 1.890 (0.78), 1.898 (0.85), 1.911 (0.66), 1.917 (0.58), 2.347 (1.75), 2.358 (0.85), 2.362 (1.05), 2.365 (0.82), 2.381 (1.98), 2.632 (0.74), 2.635 (1.05), 2.639 (0.74), 2.919 (1.55), 2.931 (1.63), 2.953 (1.48), 2.965 (1.40), 3.285 (10.17), 3.376 (1.90), 3.399 (2.10), 3.603 (1.51), 3.613 (1.79), 3.627 (1.44), 3.637 (1.24), 4.277 (1.32), 4.767 (0.70), 5.328 (3.77), 5.335 (3.69), 5.754 (4.97), 7.912 (1.32), 7.917 (2.95), 7.927 (3.42), 7.934 (3.65), 7.944 (2.64), 7.949 (1.44), 8.531 (4.58), 8.548 (5.13), 8.721 (5.40), 8.739 (4.35), 9.010 (10.02), 10.140 (2.37), 10.159 (2.29).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 390.

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



В соответствии с AAV3 18 мг (38 мкмоль) соединения из Примера 111А подвергли реакции с 10 мг (95% чистоты, 41 мкмоль) соединения из Примера 116А в присутствии 23 мкл (0.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 4 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Kromasil C18, 10 мкм,

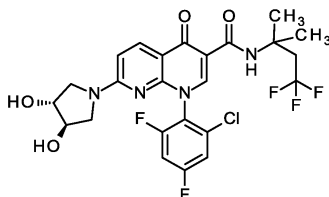
250×20 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 15.9 мг (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.98), -0.008 (15.59), 0.008 (9.15), 0.146 (0.94), 0.976 (4.35), 1.021 (3.73), 1.267 (12.23), 1.365 (14.65), 1.371 (16.00), 1.382 (14.36), 1.388 (14.61), 1.648 (2.13), 2.001 (1.76), 2.328 (0.90), 2.367 (0.98), 2.711 (1.11), 3.288 (13.09), 3.465 (2.26), 3.752 (1.76), 4.865 (5.87), 4.898 (2.91), 6.702 (2.38), 7.710 (4.76), 7.733 (5.46), 7.749 (3.24), 8.246 (5.91), 8.268 (5.46), 8.761 (5.70), 10.493 (7.30), 10.516 (7.06).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 391.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь атропоизомеров)



В соответствии с ААV3 100 мг (202 мкмоль) соединения из Примера 109А подвергли реакции с 33.9 мг (243 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида в присутствии 123 мкл (708 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.0 мл диметилформамида. Реакционную смесь разбавили 2.0 мл ацетонитрила и подкислили 1н. водной соляной кислоты. Раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 109 мг (96% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H). 109 мг указанного в заголовке соединения (смесь атропоизомеров) посредством хиральной СФХ разделили на атропоизомеры (препаративная СФХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% изогептан, 20% этанол; температура: 35°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 45.1 мг атропоизомера 1 из Примера 392 (99% de) R<sub>t</sub>=5.56 мин и 47.9 мг (99% de) атропоизомера 2 из Примера 393 R<sub>t</sub>=6.17 мин.

[Аналитическая СФХ: колонка: Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 75% изогексан, 25% этанол; температура: 50°C; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 392.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

Пример 393.

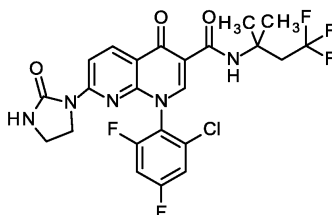
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

Пример 394.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



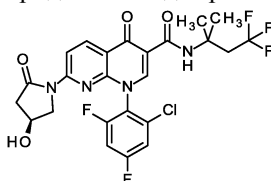
В соответствии с AAV2 30 мг (61 мкмоль) соединения из Примера 109А преобразовали с 54.4 мг (96% чистоты, 607 мкмоль) имидазолидин-2-она в присутствии 13 мг (91 мкмоль) карбоната калия, 1.4 мг (6.1 мкмоль) ацетата палладия(II) и 7.0 мг (12 мкмоль) ксантафоса в 0.6 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили 3.0 мл ацетонитрила и 2.0 мл воды. Смесь очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 15.6 мг (45% теор. вых., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (6.12), 0.008 (4.31), 0.146 (0.52), 1.234 (0.65), 1.259 (0.46), 1.496 (16.00), 2.073 (0.62), 2.323 (0.42), 2.328 (0.55), 2.523 (2.22), 2.665 (0.48), 2.670 (0.59), 2.906 (0.49), 2.918 (0.49), 2.937 (1.31), 2.948 (1.32), 2.966 (1.25), 2.978 (1.28), 2.997 (0.42), 3.008 (0.42), 3.335 (3.40), 3.354 (2.11), 3.516 (1.27), 3.526 (1.37), 3.535 (2.07), 3.546 (1.59), 3.567 (0.89), 7.641 (2.91), 7.685 (0.64), 7.691 (0.86), 7.708 (1.01), 7.715 (1.52), 7.731 (1.58), 7.738 (1.88), 7.753 (1.14), 7.763 (0.78), 8.402 (3.40), 8.424 (4.51), 8.532 (4.47), 8.555 (3.26), 8.836 (6.51), 10.001 (3.82).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 395.

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



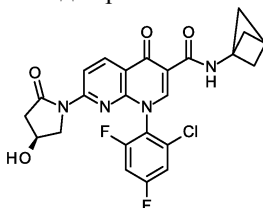
В соответствии с AAV2 30 мг (61 мкмоль) соединения из Примера 109А преобразовали с 6.8 мг (67 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 13 мг (91 мкмоль) карбоната калия, 1.4 мг (6.1 мкмоль) ацетата палладия(II) и 7.0 мг (12 мкмоль) ксантафоса в 0.6 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили 3.0 мл ацетонитрила и 2.0 мл воды. Смесь очистили и разделили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции сгустили и повторно очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Получили 14.2 мг (39% теор. вых., 93% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.54), -0.008 (6.50), 0.008 (4.29), 0.146 (0.58), 1.234 (0.80), 1.259 (0.51), 1.501 (16.00), 2.328 (0.70), 2.340 (1.32), 2.383 (1.47), 2.524 (2.20), 2.670 (0.66), 2.905 (1.56), 2.920 (1.76), 2.948 (2.26), 2.963 (1.70), 3.393 (0.71), 3.423 (0.92), 3.443 (0.90), 3.613 (0.70), 3.625 (0.94), 3.632 (0.70), 3.644 (1.25), 3.655 (0.67), 3.662 (0.67), 3.674 (0.50), 4.271 (1.14), 5.318 (3.02), 5.328 (2.85), 7.728 (0.46), 7.743 (0.94), 7.751 (0.83), 7.766 (2.02), 7.777 (1.19), 7.789 (1.98), 7.799 (0.92), 8.507 (3.30), 8.529 (3.96), 8.692 (4.75), 8.714 (3.70), 8.921 (7.11), 9.916 (3.82).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.03 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 396.

N-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



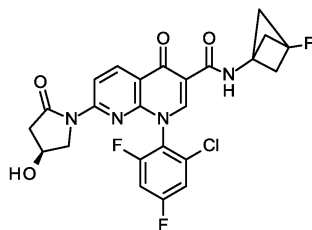
В соответствии с AAV1 40 мг (92 мкмоль) соединения из Примера 133А подвергли реакции с 13.2 мг (110 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 41.9 мг (110 мкмоль) НАТУ и 56 мкл (0.32 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.56 мл диметилформамида. Смесь разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты, 1 мл ацетонитрила, 0.5 мл DMSO и 0.5 мл диоксана и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 34.9 мг (75% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.073 (0.76), 2.114 (16.00), 5.315 (0.76), 5.319 (0.87), 5.324 (0.92), 5.329 (0.77), 7.770 (0.72), 7.793 (0.74), 8.502 (1.41), 8.524 (1.80), 8.671 (1.71), 8.693 (1.35), 8.885 (2.53), 10.018 (1.77).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 397.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



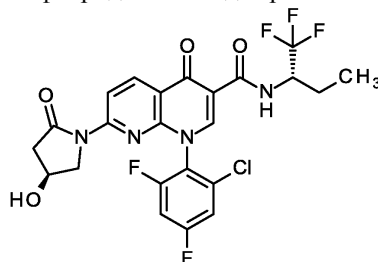
В соответствии с AAV1 40 мг (92 мкмоль) соединения из Примера 133А подвергли реакции с 15.2 мг (110 мкмоль) 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 41.9 мг (110 мкмоль) НАТУ и 56 мкл (0.32 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.56 мл диметилформамида. Смесь разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты, 1 мл ацетонитрила, 0.5 мл DMSO и 0.5 мл диоксана и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 28.0 мг (58% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.56), 0.008 (2.56), 2.114 (2.50), 2.339 (3.23), 2.382 (3.75), 2.906 (2.85), 2.920 (2.97), 2.949 (2.58), 2.964 (2.56), 3.389 (2.18), 3.419 (2.79), 3.442 (1.96), 3.611 (1.42), 3.623 (1.89), 3.632 (1.95), 3.643 (2.76), 3.653 (1.35), 3.661 (1.82), 3.674 (1.55), 4.272 (2.70), 4.281 (2.70), 5.317 (5.14), 5.322 (4.81), 5.326 (5.55), 5.331 (4.14), 7.726 (0.85), 7.733 (1.24), 7.741 (0.85), 7.748 (2.16), 7.757 (2.14), 7.763 (1.19), 7.771 (3.91), 7.782 (2.76), 7.793 (4.22), 7.804 (2.14), 7.808 (1.69), 7.815 (1.12), 8.510 (9.03), 8.533 (11.06), 8.678 (10.88), 8.701 (8.50), 8.926 (16.00), 10.135(10.20).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.96 мин; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 398.

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



В соответствии с AAV1 2.22 г (5.10 ммоль) соединения из Примера 133А подвергли реакции с 1.00 г (6.11 ммоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 2.91 г (7.64 ммоль) НАТУ и 2.22 мл (12.7 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 27.8 мл диметилформамида. К реакционному раствору добавили 200 мл ледяной воды и 20 мл 1н. водной соляной кислоты, осадок откачали и высушили в высоком вакууме. Получили 2.66 г (91% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 4): R<sub>t</sub>=3.18/3.20 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>.

2.66 г указанного в заголовке соединения (смесь атропоизомеров) посредством хиральной СФХ разделили на атропоизомеры (препаративная СФХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 0.0-5.5 мин 74% диоксид углерода, 26% ацетонитрил; 6-12 мин 61.1% диоксид углерода, 38.9% ацетонитрил, 12.5-14.0 мин 74% диоксид углерода, 26% ацетонитрил; температура: 38°C; поток: 180 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 857 мг атропоизомера 1 из Примера 399 (99% de) R<sub>t</sub>=1.00 мин и 977 мг (99% de) атропоизомера 2 из Примера 400 R<sub>t</sub>=2.10 мин.

[Аналитическая СФХ: колонка: Daicel Chiralpak OX-H 3 мкм 100×4.6 мм; элюент: 80% диоксид углерода, 20% ацетонитрил; температура: 40°C; поток: 3 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм].

Атропоизомер 1 затем суспендировали соответственно 5 мл этилового эфира уксусной кислоты и циклогексаном, осадок отфильтровали и получили 494 мг (17.8% теор. вых., 100% чистоты) соединения из Примера 399.

Атропоизомер 2 затем суспендировали соответственно 5 мл этилового эфира уксусной кислоты и



циклогексаном, осадок отфильтровали и получили 852 мг (30.7% теор. вых., 100% чистоты) соединения из Примера 400.

Маточный раствор выпарили до сухого остатка и посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент) очистили и далее получили 30.8 мг (1% теор. вых., 100% чистоты) соединения из Примера 400.

Пример 399.

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 400.

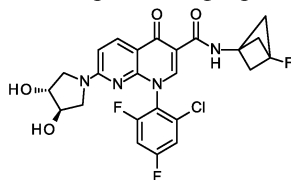
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 401.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-N-(3-фторбицикло[1.1.1]пент-1-ил)-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



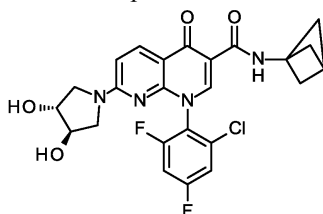
В соответствии с AAV1 50.0 мг (99% чистоты, 113 мкмоль) соединения из Примера 134A подвергли реакции с 18.7 мг (136 мкмоль) 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 51.6 мг (136 мкмоль) HATU и 69 мкл (0.40 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.2 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, водой и 2.0 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 51.4 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.40), 0.008 (1.87), 2.073 (14.92), 2.094 (8.32), 2.475 (2.00), 2.988 (1.30), 3.019 (2.12), 3.044 (1.72), 3.178 (1.28), 3.201 (1.88), 3.331 (3.86), 3.587 (2.02), 3.607 (1.63), 3.913 (3.18), 4.039 (3.15), 5.135 (3.79), 5.223 (3.55), 6.731 (0.90), 6.741 (6.39), 6.754 (1.02), 6.763 (6.51), 7.677 (1.08), 7.689 (1.56), 7.700 (2.08), 7.712 (2.36), 7.724 (2.95), 7.753 (2.13), 8.232 (1.47), 8.237 (7.81), 8.259 (7.32), 8.599 (1.82), 8.641 (16.00), 10.305 (0.96), 10.447 (8.86).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.62 мин; MS (ESIpos): m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 402.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



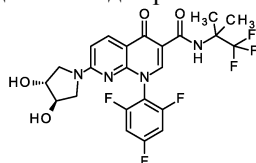
В соответствии с AAV1 50.0 мг (99% чистоты, 113 мкмоль) соединения из Примера 134A подвергли реакции с 16.2 мг (136 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 51.6 мг (136 мкмоль) HATU и 69 мкл (0.40 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.2 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, водой и 2.0 мл DMSO и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 38.4 мг (67% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.073 (2.07), 2.094 (16.00), 2.475 (2.51), 5.132 (0.78), 6.731 (1.37), 6.754 (1.39), 8.232 (1.63), 8.254 (1.55), 8.599 (2.96), 10.305 (1.69).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.64$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 503$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 403.

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



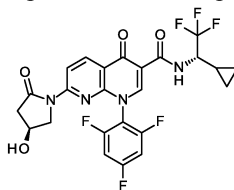
В соответствии с AAV1 100 мг (30% чистоты, 71.2 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 10.9 мг (85.4 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина в присутствии 32 мг (85 мкмоль)  $\text{NATU}$  и 31.0 мкл (178 мкмоль)  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламина в 0.72 мл диметилформаида. Смесь разбавили 1 мл 1н. водной соляной кислоты, водой и 2.0 мл  $\text{DMSO}$  и раствор очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 25.1 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.008 (0.97), 1.633 (16.00), 2.073 (1.22), 3.051 (0.77), 3.083 (1.03), 3.225 (0.61), 3.235 (0.68), 3.257 (0.51), 3.266 (0.48), 3.348 (0.96), 3.593 (0.55), 3.602 (0.62), 3.621 (0.51), 3.630 (0.46), 3.925 (0.94), 4.047 (0.94), 5.135 (1.35), 5.143 (1.37), 5.226 (1.35), 5.235 (1.32), 6.759 (1.96), 6.782 (2.01), 7.545 (0.72), 7.565 (1.29), 7.585 (0.73), 8.266 (2.17), 8.289 (2.07), 8.739 (3.38), 10.653 (2.85).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 531$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 404.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



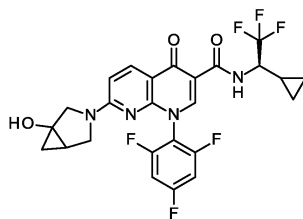
В соответствии с AAV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 23.4 мг (231 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12 мг (21 мкмоль) ксантофоса в 1.9 мл 1,4-диоксана. Затем 100 мг  $\text{N}$ -ацетилцистеина добавили и перемешивали 0.5 ч при КТ. Получили 20 мл этилового эфира уксусной кислоты zugesetzt, органические фазы gegen насыщенный водного раствора гидрокарбоната натрия экстрагировали, высушили и сгустили. Осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 22 мин 55% ацетонитрил, до 35 мин 65% ацетонитрил, до 36 мин и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 60.9 мг (53% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (1.32), -0.008 (11.84), 0.008 (8.55), 0.146 (1.10), 0.342 (1.75), 0.561 (2.41), 0.578 (2.19), 0.659 (1.53), 1.147 (2.63), 1.226 (1.75), 2.327 (1.75), 2.355 (2.41), 2.366 (5.26), 2.399 (2.63), 2.670 (2.19), 2.710 (5.26), 2.916 (1.97), 2.930 (2.19), 2.959 (1.97), 2.974 (1.75), 3.289 (16.00), 3.461 (2.63), 3.490 (3.07), 3.672 (1.97), 3.684 (2.63), 3.701 (2.19), 3.714 (1.75), 4.286 (1.75), 4.416 (1.53), 5.328 (5.26), 5.338 (5.26), 7.611 (2.63), 8.531 (6.14), 8.554 (7.67), 8.709 (7.67), 8.731 (6.14), 9.062 (8.99), 10.247 (3.29), 10.271 (3.07).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 405.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



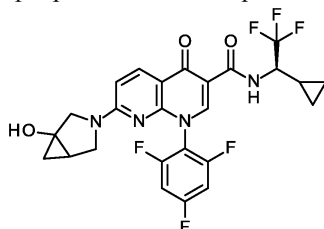
В соответствии с ААV3 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 135А подвергли реакции с 51.7 мг (347 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 192 мкл (1.10 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.4 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 4 мл ацетонитрила и 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 118.6 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.08 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 0.5H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.70-0.29 (m, 5H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.05 мин; MS (ESIpos)  $m/z$  539 [M+H] $^+$ .

Пример 406.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



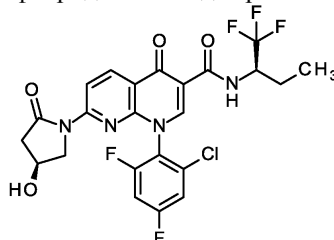
В соответствии с ААV3 150 мг (312 мкмоль) соединения из Примера 136А подвергли реакции с 51.2 мг (344 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 190 мкл (1.09 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 4 мл ацетонитрила и 1 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 40 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 104.8 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.39 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1.5H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.49-0.37 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.07 мин; MS (ESIpos)  $m/z$  543 [M+H] $^+$ .

Пример 407.

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



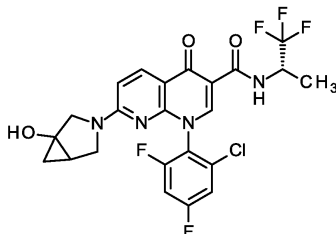
В соответствии с ААV2 150 мг (312 мкмоль) соединения из Примера 136А преобразовали с 34.7 мг (344 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 64.8 мг (469 мкмоль) карбоната калия, 7.0 мг (31 мкмоль) ацетата палладия(II) и 36 мг (62 мкмоль) ксантфоса в 3.1 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и дважды очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 24 мин 60% ацетонитрил; до 35 мин 65% ацетонитрил, до 44 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 12 мин 90% ацетонитрил). Получили 91.2 мг (53% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.07 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 545 [M+H] $^+$ .

Пример 408.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



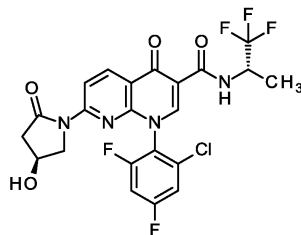
В соответствии с ААV3 150 мг (322 мкмоль) соединения из Примера 111А подвергли реакции с 52.7 мг (354 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 196 мкл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.2 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 4 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 111.8 мг (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 0.5H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.98 мин; MS (ESIpos)  $m/z$  529 [M+H] $^+$ .

Пример 409.

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



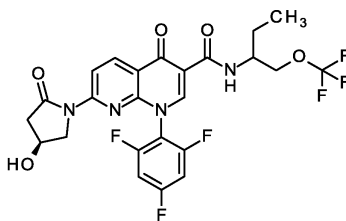
В соответствии с ААV2 150 мг (322 мкмоль) соединения из Примера 111А преобразовали с 35.7 мг (354 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 66.7 мг (483 мкмоль) карбоната калия, 7.2 мг (32 мкмоль) ацетата палладия(II) и 37 мг (64 мкмоль) ксантофоса в 3.2 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды, дважды очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 24 мин 60% ацетонитрил; до 35 мин 65% ацетонитрил, до 44 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 12 мин 90% ацетонитрил). Получили 55.7 мг (32% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.42-1.37 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.01 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 531 [M+H] $^+$ .

Пример 410.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV2 188 мг (381 мкмоль) соединения из Примера 137А преобразовали с 38.5 мг (381 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-пирролидин-1-ил-4-оксо-N-[1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты]бутан-2-ил-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты в присутствии 79.0 мг (572 мкмоль) карбоната калия, 15 мг (69 мкмоль) ацетата палладия(II) и 79.4 мг (137 мкмоль) ксантофоса в 3.8 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 60.2 мг (28% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

60 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; температура: 25°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм. Получили (в порядке элюирования из колонки) 10.1 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=1.77 мин и 21 мг (98% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=2.56 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak OZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 13.6 мг (6.3% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 411.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 19.6 мг (9.1% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 412.

Пример 411.

7-[1-(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты]бутан-2-ил-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.90 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 412.

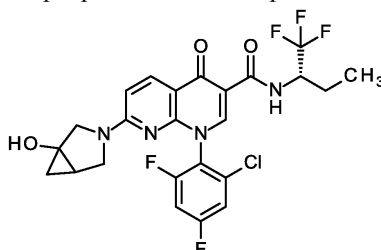
7-[1-(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты]бутан-2-ил-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 413.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV3 150 мг (312 мкмоль) соединения из Примера 108С подвергли реакции с

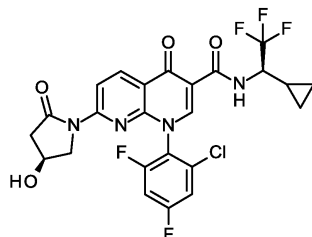
51.2 мг (344 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат) и 190 мкл (1.09 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.1 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 1 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 100.5 мг (59% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.84-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; MS (ESIpos) m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 414.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



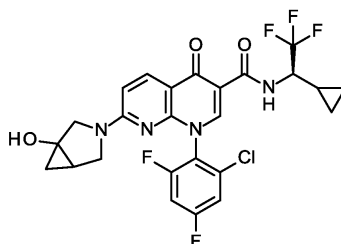
В соответствии с AAV2 150 мг (305 мкмоль) соединения из Примера 138А преобразовали с 30.8 мг (305 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 63.2 мг (457 мкмоль) карбоната калия, 12 мг (55 мкмоль) ацетата палладия(II) и 63.5 мг (110 мкмоль) ксантофоса в 2.8 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в 3 мл ацетонитрила и 0.5 мл воды и дважды очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил и колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 22 мин 55% ацетонитрил, до 35 мин 65% ацетонитрил, дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции с обоих этапов объединили, сгустили и повторно очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-метанол градиент). Получили 58 мг (34% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.66-4.35 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.08 мин; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 415.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



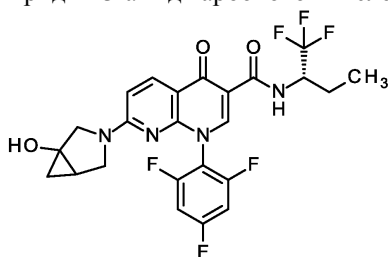
В соответствии с AAV3 150 мг (305 мкмоль) соединения из Примера 138А подвергли реакции с 49.9 мг (335 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат) и 186 мкл (1.07 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.4 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 4 мл ацетонитрила, отфильтровали и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 112 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.45-4.29 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.27-3.01 (m, 1.5H), 1.70-1.49 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.71-0.29 (m, 5H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.07 мин; MS (ESIpos) m/z 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 416.

7-[1-Гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



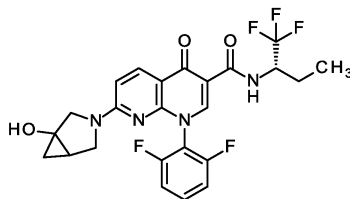
В соответствии с AAV3 150 мг (323 мкмоль) соединения из Примера 115А подвергли реакции с 53.0 мг (356 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат) и 197 мкл (1.13 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 1.5 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 116 мг (67% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.40 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.08 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 0.5H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.49-0.41 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.03 мин; MS (ESIpos) m/z 527 [M+H] $^+$ .

Пример 417.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



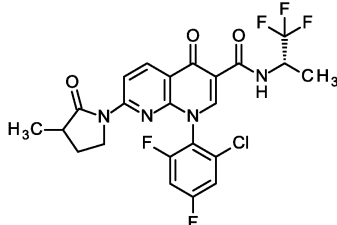
В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 114А подвергли реакции с 50.1 мг (336 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида (рацемат) и 137 мкл (785 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.2 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили 0.5 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 86.4 мг (75% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.93 (s, 0.5H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 0.5H), 3.71-3.39 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.99 мин; MS (ESIpos) m/z 509 [M+H] $^+$ .

Пример 418.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 100 мг (215 мкмоль) соединения из Примера 111А преобразовали с 23.4 мг (236 мкмоль) метилпирролидинон (рацемат) в присутствии 44.5 мг (322 мкмоль) карбоната калия, 8.7 мг (39 мкмоль) ацетата палладия(II) и 45 мг (77 мкмоль) ксантафоса в 2 мл 1,4-диоксана. Затем подкислили 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и исходную смесь сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Получили 78.9 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

**035465**

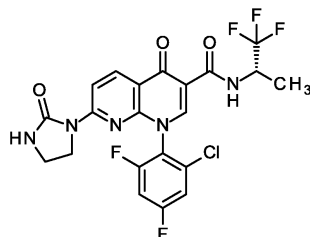
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.31$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 529$  [M+H] $^+$ .



Пример 419.

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



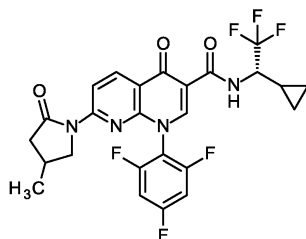
В соответствии с AAV2 100 мг (215 мкмоль) соединения из Примера 111А преобразовали с 92.3 мг (1.07 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 44.5 мг (322 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12 мг (21 мкмоль) ксантфоса в 6 мл 1,4-диоксана. Затем подкислили 1н. водной соляной кислоты и исходную смесь сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии. Получили 68.2 мг (59% теор. вых., 95% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.28 (d, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.78-7.64 (m, 3H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =1.00 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 516 [M+H] $^+$ .

Пример 420.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



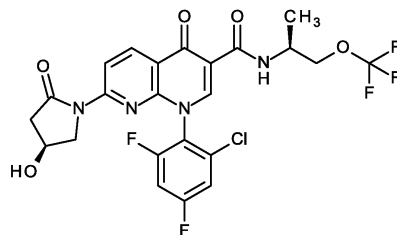
В соответствии с AAV2 200 мг (420 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 45.8 мг (462 мкмоль) 4-метил-2-пирролидинона (рацемат) в присутствии 87.1 мг (631 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантфоса в 3.7 мл 1,4-диоксана. Затем подкислили 1н. водной соляной кислоты и исходную смесь сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Содержащие продукт фракции объединили и сгустили. Осадок дважды перемешивали в 10 мл диэтилового эфира, декантировали, высушили в высоком вакууме и в заключение очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 159.5 мг (70% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =2.30 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 539 [M+H] $^+$ .

Пример 421.

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



В соответствии с AAV2 80.0 мг (161 мкмоль) соединения из Примера 112А преобразовали с 17.9 мг (177 мкмоль) 4-(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 33.4 мг (242 мкмоль) карбоната калия, 1.8 мг (8.1 мкмоль) ацетата палладия(II) и 9.3 мг (16 мкмоль) ксантфоса в 1.6 мл 1,4-диоксана. Затем 80 мг N-ацетилцистеина добавили и 0.5 ч при КТ перемешивали. Получили 30 мл этилового эфира ук-

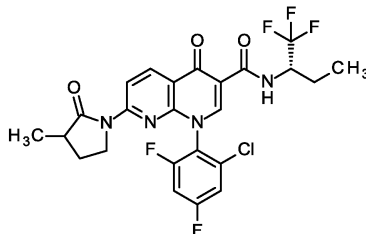
сусной кислоты, органические фазы промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 15.2 мг (17% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.85 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.27 (dd, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 422.

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



В соответствии с ААV2 100 мг (208 мкмоль) соединения из Примера 108С преобразовали с 22.7 мг (229 мкмоль) 3-метилпирролидин-2-она (рацемат) в присутствии 43.2 мг (312 мкмоль) карбоната калия, 8.4 мг (37 мкмоль) ацетата палладия(II) и 43 мг (75 мкмоль) ксантфоса в 1.9 мл 1,4-диоксана. Затем подкислили 0.5 мл 1н. водной соляной кислоты и исходную смесь сгустили. Осадок растворили в 5 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Получили 67.5 мг (59% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]<sup>+</sup>.

46 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 15% этанол, 85% изогексан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм. Получили (в порядке элюирования из колонки) 35 мг диастереомера 1 (смесь атропоизомеров) R<sub>t</sub>=8.71 мин и 16 мг (99% de, смесь атропоизомеров) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=9.96/10.69 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 13.6 мг (12% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 423.

Диастереомер 1 повторно очистили посредством хиральной преп. ВЭЖХ (колонка Daicel Chiralpak IC 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм) и получили (в порядке элюирования из колонки) 10 мг атропоизомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=10.21 мин и 11 мг (96% de) атропоизомера 2 R<sub>t</sub>=11.11 мин.

Атропоизомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 7.8 мг (6.8% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 424.

Атропоизомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 7.9 мг (6.9% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 425.

Пример 423.

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

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.01-0.93 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.25 мин; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 424.

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

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H] $^+$ .

Пример 425.

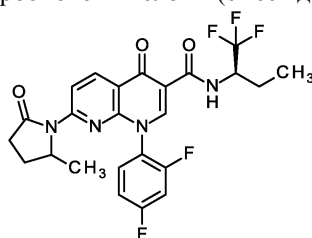
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (атропоизомер 2).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.03-0.94 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.26$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H] $^+$ .

Пример 426.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV2 200 мг (449 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 48.9 мг (494 мкмоль) 5-метилпирролидин-2-она (рацемат) в присутствии 93.0 мг (673 мкмоль) карбоната калия, 5.0 мг (22 мкмоль) ацетата палладия(II) и 26 мг (45 мкмоль) ксантфоса в 4.4 мл 1,4-диоксана. Затем 80 мг N-ацетилцистеина добавили и повторно перемешивали 30 мин при комнатной температуре. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 120 мг (53% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 509$  [M+H] $^+$ .

120 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 60% этанол, 40% изогексан; температура: 23°C; поток: 50 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм. Получили (в порядке элюирования из колонки) диастереомера 1 (99% de)  $R_t=1.41$  мин и диастереомер 2 (99% de)  $R_t=2.24$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% этанол, 50% изогексан; поток: 1 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 41 мг (18% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 427.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и получили 35.6 мг (16% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 428.

Пример 427.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 509$  [M+H] $^+$ .

Пример 428.

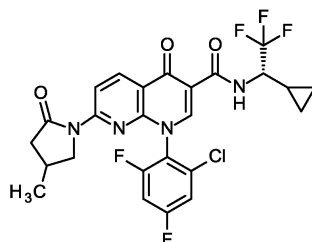
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.93 (d, 1.5H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.17 мин; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 429.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



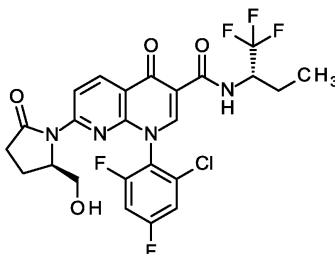
В соответствии с AAV2 200 мг (406 мкмоль) соединения из Примера 110А преобразовали с 44.3 мг (447 мкмоль) 4-метилпирролидин-2-она (рацемат) в присутствии 84.2 мг (609 мкмоль) карбоната калия, 4.6 мг (20 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (41 мкмоль) ксантфоса в 3.6 мл 1,4-диоксана. Затем подкислили 1н. водной соляной кислоты и исходную смесь сгустили. Осадок растворили в 8 мл дихлорметана и очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Получили 183 мг (80% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.72-0.51 (m, 3H), 0.40-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.26 мин; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 430.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(2R)-2-(гидроксиэтил)-5-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



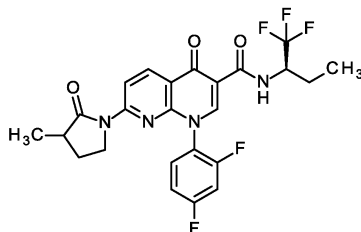
В соответствии с AAV2 95.2 мг (198 мкмоль) соединения из Примера 108С преобразовали с 50.0 мг (218 мкмоль) соединения из Примера 139А в присутствии 41.1 мг (297 мкмоль) карбоната калия, 2.2 мг (10 мкмоль) ацетата палладия(II) и 11 мг (20 мкмоль) ксантфоса в 2 мл 1,4-диоксана. Затем 100 мг N-ацетилцистеина добавили и повторно перемешивали 30 мин при комнатной температуре. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок растворили в 1.5 мл ТГФ и при охлаждении в ледяной ванне добавили 57.5 мг (198 мкмоль) трис-(диметиламино)сера(триметилсилилдифторид). Смесь повторно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В реакционный раствор добавили 15 мл воды и трижды экстрагировали 15 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Получили 12 мг (10% теор. вых., 90% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.13 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 4.84-4.69 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 0.5H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 0.5H), 2.19-1.83 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.96/1.99 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 431.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



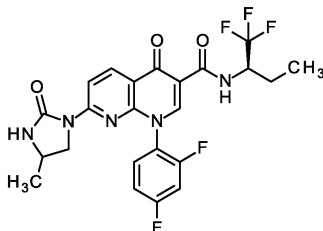
В соответствии с AAV2 150 мг (336 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 36.7 мг (370 мкмоль) 3-метилпирролидинон в присутствии 69.8 мг (505 мкмоль) карбоната калия, 3.8 мг (17 мкмоль) ацетата палладия(II) и 19 мг (34 мкмоль) ксантфоса в 3.4 мл 1,4-диоксана. Затем реакционную смесь сгустили и добавили воду и установили 1 М водной соляной кислоты. Смесь трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан градиент). Получили 113 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 509$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 432.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1)



В соответствии с AAV2 250 мг (561 мкмоль) соединения из Примера 67А преобразовали с 61.7 мг (617 мкмоль) 4-метилимидазолидин-2-она (рацемат) в присутствии 116 мг (841 мкмоль) карбоната калия, 6.3 мг (28 мкмоль) ацетата палладия(II) и 32 мг (56 мкмоль) ксантфоса в 5 мл 1,4-диоксана. Затем 250 мг N-ацетилцистеина добавили и повторно перемешивали 30 мин при комнатной температуре. В реакционную смесь добавили 30 мл этилового эфира уксусной кислоты и промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и сгустили. Осадок в 4 мл ацетонитрила растворили и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Смесь, кроме того, очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (дихлорметан-Метанол 95/5) и повторной препаративной ВЭЖХ. 35 мг исходного продукта (смесь диастереомеров и региоизомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на региоизомеры и диастереомере (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 15% этанол, 85% изогексан; поток: 1 мл/мин; температура: 25°C; УФ-детекция: 220 нм].

Получили (в порядке элюирования из колонки) 10 мг указанного в заголовке соединения (диастереомер 1 99% de)  $R_t=10.21$  мин, 10 мг диастереомера 2 из Примера 433 (99% de)  $R_t=12.52$  мин и 4 мг региоизомера из Примера 434 (смесь диастереомеров)  $R_t=10.93/14.93$  мин.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 3H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 510$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 433.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

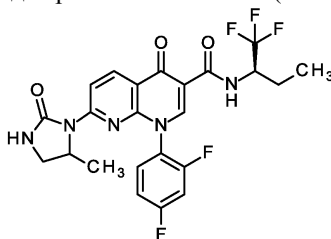
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.13-3.02

(m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.97 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 510 [M+H]^+$ .

Пример 434.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[5-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



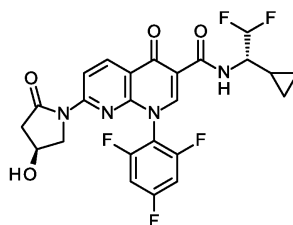
Получили указанное в заголовке соединение в виде региоизомера из Примера 432.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 510 [M+H]^+$ .

Пример 435.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2-дифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



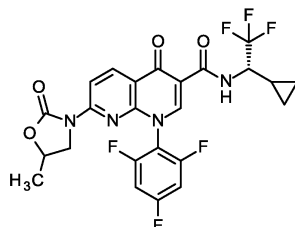
В соответствии с AAV1 40 мг (95 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 16.5 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 140D в присутствии 36 мг (95 мкмоль) НАТУ и 40.0 мкл (229 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 0.55 мл диметилформаида. Реакционную смесь подкислили 1 мл водной 1н. соляной кислоты, разбавили 1 мл ацетонитрила и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 36.9 мг (72% теор. вых., 97.5% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 6.25 (dt, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H), 0.63-0.41 (m, 3H), 0.37-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 523 [M+H]^+$ .

Пример 436.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[5-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



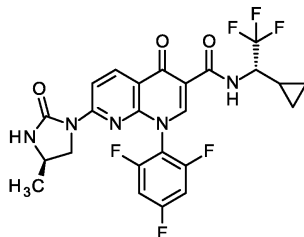
В соответствии с AAV2 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 12.8 мг (126 мкмоль) 5-метил-1,3-оксазолидин-2-она (рацемат) в присутствии 21.8 мг (158 мкмоль) карбоната калия, 2.4 мг (11 мкмоль) ацетата палладия(II) и 12 мг (21 мкмоль) ксантофоса в 0.7 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и 3 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 40.4 мг (70% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.18$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541 [M+H]^+$ .

Пример 437.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4R)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



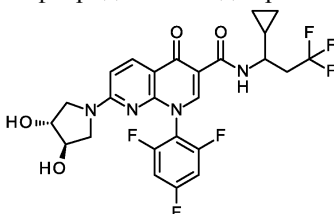
В раствор 168 мг (268 мкмоль) соединения из Примера 141В в 5.9 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 37.0 мг (268 мкмоль) карбоната калия и 109 мг (699 мкмоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 48 ч. Затем разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 122 мг (77% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 540 [M+H]^+$ .

Пример 438.

N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 100 мг (237 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 54.0 мг (285 мкмоль) 1-циклопропил-3,3,3-трифторпропан-1-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 108 мг (285 мкмоль) HATU и 104 мкл (593 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Смесь разбавили 2 мл 1 М водной соляной кислоты и 2 мл DMSO и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 111 мг (84% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.85-2.59 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.91$  мин; 557  $[M+H]^+$ .

110 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% этанол, 80% n-гептан; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 38.7 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t = 2.49$  мин и 41.0 мг (92% de) диастереомера 2  $R_t=3.09$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel IE-3 5 мкм, 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 35.4 мг (27% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 439.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 37.1 мг (28% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 440.

Пример 439.

N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.85-2.60 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.90 мин; 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 440.

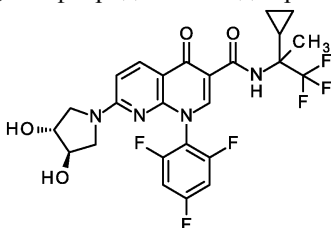
N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.82-2.60 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.90 мин; 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 441.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 100 мг (237 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 36.3 мг (237 мкмоль) 2-циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-амин (рацемат) в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 104 мкл (593 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 3.3 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и 2 мл DMSO и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 71.1 мг (54% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.59-0.46 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=0.96 мин; 557 [M+H]<sup>+</sup>.

70 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% изопропанол, 75% н-гептан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 33.0 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=4.61 мин и 32.0 мг (98.5% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=5.24 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 30% изопропанол, 70% н-гептан; поток: 1.0 мл/мин; температура: 35°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (0.1% муравьиная кислота; вода-ацетонитрил градиент) и получили 29.2 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 442.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (0.1% муравьиная кислота; вода-ацетонитрил градиент) и получили 30.7 мг (23% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 443.

Пример 442.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.60-0.45 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.82 мин; 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 443.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d,

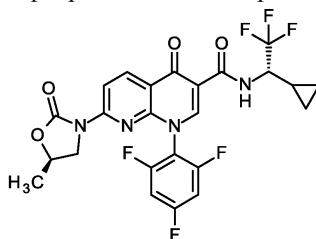


1H), 1.60 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.61-0.45 (m, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.82$  мин; 557 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 444.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(5R)-5-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



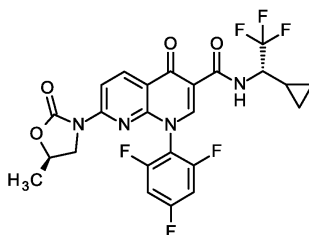
В раствор 137 мг (266 мкмоль) соединения из Примера 378 в 5.9 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 108 мг (666 мкмоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 6д. Затем разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 90 мг (62% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.72-0.52 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H), резонанс при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.20$  мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 445.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(5S)-5-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



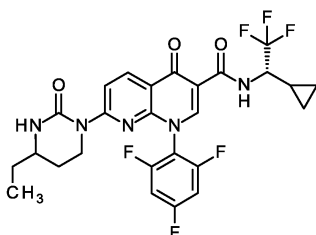
В раствор 114 мг (222 мкмоль) соединения из Примера 142А в 4.9 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 126 мг (775 мкмоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 7д. Затем разбавили 0.1 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 45.2 мг (37% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.39-0.32 (m, 1H), резонанс при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.18$  мин; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 446.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-этил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 29.6 мг (231 мкмоль) 4-этилтетрагидропиримидин-2(1H)-она (рацемат) в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантофоса в 2.1 мл

1,4-диоксана. Затем разбавили 3 мл ацетонитрила и 2 мл воды и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 24.3 мг (20% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.15 мин; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>.

24 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 50% этанол, 50% н-гептан; температура: 23°C; поток: 50 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 5.6 мг диастереомера 1 (соединение 447, 99% de, 100% чистоты) R<sub>t</sub>=1.23 мин и 9.9 мг (соединение 448, 99% de, 100% чистоты) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=1.63 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 50% этанол, 50% изогексан; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 447.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-этил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.49 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 448.

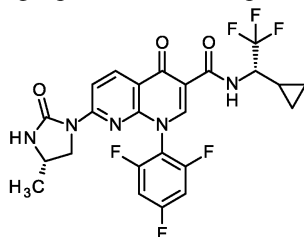
N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-этил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.41-1.11 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 449.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



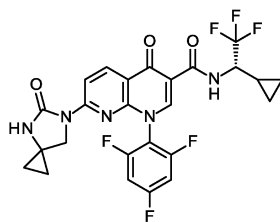
В раствор 184 мг (292 мкмоль) соединения из Примера 143В в 6.4 мл диметилформаида при комнатной температуре добавили 40.4 мг (292 мкмоль) карбоната калия и 119 мг (731 мкмоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 48 ч. Затем разбавили 0.2 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 111 мг (70% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub>=1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 450.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(5-оксо-4,6-дiazаспиро[2.4]гепт-6-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



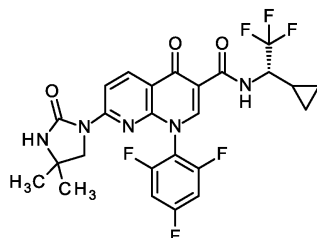
В раствор 183 мг (243 мкмоль) соединения из Примера 144В в 5.4 мл диметилформамида при комнатной температуре добавили 67.1 мг (486 мкмоль) карбоната калия и 98.5 мг (607 мкмоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 6ч. Затем разбавили 0.2 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 116 мг (86% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.34 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.82-0.50 (m, 7H), 0.39-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 552$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 451.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-(4,4-диметил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



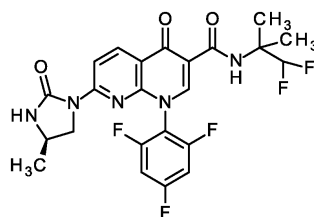
В раствор 190 мг (251 мкмоль) соединения из Примера 145В в 5.5 мл диметилформамида при комнатной температуре добавили 69.4 мг (502 мкмоль) карбоната калия и 102 мг (628 мкмоль) 1,1'-карбонилдимидазола. Смесь повторно перемешивали в течение 4 д. Добавили соответственно 1 экв. 1,1'-карбонилдимидазола и карбоната калия и повторно перемешивали в течение дополнительных 48 ч при комнатной температуре. Затем исходную смесь разбавили 25 мл 0.5 М водной соляной кислоты и 50 мл этилового эфира уксусной кислоты. Фазы разделили и водную фазу трижды экстрагировали 25 мл этилового эфира уксусной кислоты, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и при пониженном давлении удалили растворитель. Осадок в 0.2 мл 1н. водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила растворили и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 39.7 мг (28% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 7H), 0.70-0.50 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.07$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 554$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 452.

N-(1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(4R)-4-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 100 мг (232 мкмоль, 97% чистоты) соединения из Примера 146D подвергли реакции с 40.5 мг (278 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль)  $N,N$ -диизопропилэтиламина в 6.2 мл диметилформамида. Смесь разбавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацето-

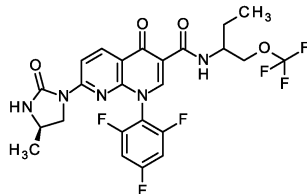
нитрил). Получили 47 мг (40% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.12 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; 510 [M+H] $^+$ .

Пример 453.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 100 мг (232 мкмоль, 97% чистоты) соединения из Примера 146D подвергли реакции с 53.9 мг (278 мкмоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль)  $N,N$ -диизопропилэтиламина в 2.3 мл диметилформамида. Исходную смесь с помощью 1 М водной соляной кислоты довели до уровня pH 1, разбавили 20 мл воды и трижды экстрагировали 20 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в ацетонитриле, DMSO, диоксане и THF. Нерастворимые компоненты откачали и получили указанное в заголовке соединения (109 мг, 84% теор. вых., 100% чистоты). Маточный раствор очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 56.8 мг (44% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; 558 [M+H] $^+$ .

166 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Cellulose SA 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 20% изопропанол, 80%  $n$ -гептан; температура: 30°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 27 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=7.09$  мин и 28 мг (98% de) диастереомера 2  $R_t=7.87$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 20% изопропанол, 80%  $n$ -гептан; поток: 1.0 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 26.5 мг (20% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 454.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 26.5 мг (20% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 455.

Пример 454.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.04$  мин; 558 [M+H] $^+$ .

Пример 455.

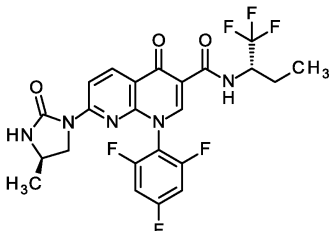
7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 4.26-4.14 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; 558 [M+H] $^+$ .

Пример 456.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



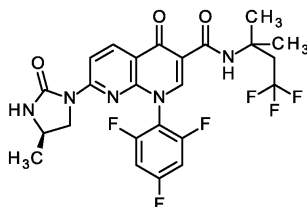
В соответствии с AAV1 100 мг (232 мкмоль, 97% чистоты) соединения из Примера 146D подвергли реакции с 45.5 мг (278 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.3 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 57.8 мг (47% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 4.83-4.68 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.00$  мин; 528 [M+H] $^+$ .

Пример 457.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



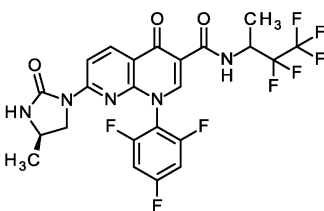
В соответствии с AAV1 100 мг (232 мкмоль, 97% чистоты) соединения из Примера 146D подвергли реакции с 20.6 мг (116 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.3 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 49.8 мг (40% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.98 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.96 (q, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.13 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.02$  мин; 542 [M+H] $^+$ .

Пример 458.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 100 мг (232 мкмоль, 97% чистоты) соединения из Примера 146D подвергли реакции с 53.9 мг (278 мкмоль) соединения из Примера 147B в присутствии 106 мг (278 мкмоль) НАТУ и 101 мкл (580 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.3 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 1 мл 1 М водной соляной кислоты и ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 52.6 мг (40% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.11-4.95 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; 564 [M+H]<sup>+</sup>.

50 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 30% этанол, 70% n-гептан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 20.8 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=1.51 мин и 20.2 мг (99% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=2.09 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-2.5 мин 10% ацетонитрил, в течение 15.5 мин, затем 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил) и получили 19.1 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 459.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-2.5 мин 10% ацетонитрил, в течение 15.5 мин, затем 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил) и получили 11.8 мг (9% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 460.

Пример 459.

7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.10-4.95 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 460.

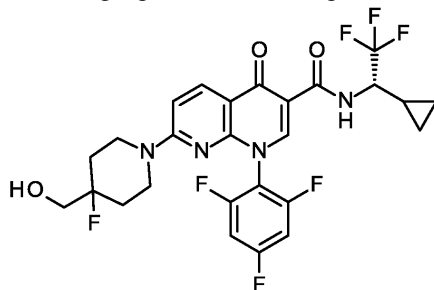
7-[(4R)-4-Метил-2-оксоимидазолидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 5.11-4.96 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=2.05 мин; 564 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 461.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126A подвергли реакции с 39.2 мг (231 мкмоль) (4-фторпиперидин-4-ил)метанол гидрохлорида и 128 мкл (736 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.1 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом и 1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 15 мин, затем 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 102 мг (85% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

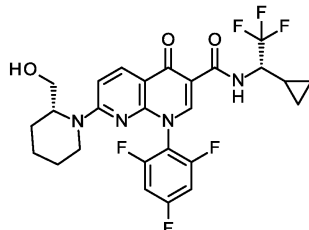
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H),

7.19 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.70-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; MS (ESIpos)  $m/z$  573  $[M+H]^+$ .

Пример 462.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(2R)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



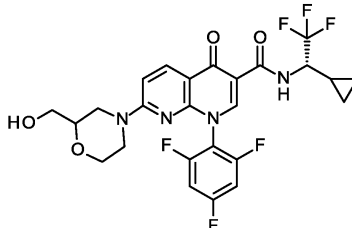
В соответствии с AAV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 35.1 мг (231 мкмоль) (2R)-пиперидин-2-илметанол гидрохлорида и 128 мкл (736 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.1 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом и 1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 15 мин, затем 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 74.1 мг (64% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 4H), 1.36-1.14 (m, 2H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.14$  мин; MS (ESIpos)  $m/z$  555  $[M+H]^+$ .

Пример 463.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 37.4 мг (231 мкмоль, 95% чистоты) морфолин-2-илметанол гидрохлорида и 128 мкл (736 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.1 мл диметилформамида. Реакционный раствор разбавили ацетонитрилом и 1 мл 1н. водной соляной кислоты и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-3 мин 10% ацетонитрил, до 15 мин, затем 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил) и 102 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.71-0.48 (m, 3H), 0.39-0.30.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos)  $m/z$  557  $[M+H]^+$ .

100 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 20% изопропанол, 80% н-гептан; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 45 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=13.46$  мин и 30 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=14.69$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 20% изопропанол, 80% изогексан; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 40.0 мг (34% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 464.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chroma-

тогах C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.1% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил, затем в течение 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил) и получили 24.6 мг (21% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 465.

Пример 464.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos)  $m/z$  557 [M+H] $^+$ .

Пример 465.

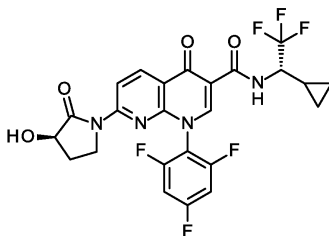
N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.71-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos)  $m/z$  557 [M+H] $^+$ .

Пример 466.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



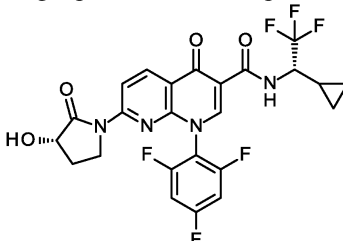
В соответствии с AAV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 23.4 мг (231 мкмоль) (3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантфоса в 2.1 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили водой и ацетонитрилом и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 58.1 мг (51% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H), резонанс частично при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 541 [M+H] $^+$ .

Пример 467.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV2 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 23.4 мг (231 мкмоль) (3S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 43.6 мг (315 мкмоль) карбоната калия, 4.7 мг (21 мкмоль) ацетата палладия(II) и 24 мг (42 мкмоль) ксантфоса в 2.1 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили водой, ацетонитрилом и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Получили 62.1 мг (55% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

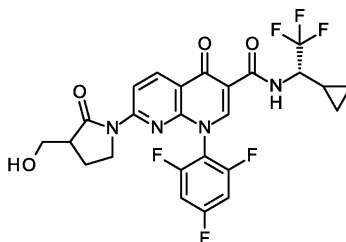
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H), резонанс частично при водном сигнале.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 541 [M+H] $^+$ .



Пример 468.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-(гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



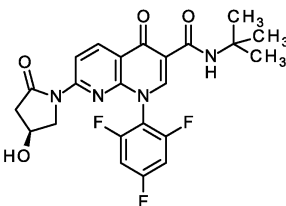
В соответствии с AAV2 57.3 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 126А преобразовали с 30.4 мг (133 мкмоль) соединения из Примера 148А в присутствии 24.9 мг (181 мкмоль) карбоната калия, 2.7 мг (12 мкмоль) ацетата палладия(II) и 14 мг (24 мкмоль) ксантфоса в 3 мл 1,4-диоксана. Затем разбавили 2 мл воды, 3 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 15% ацетонитрил до 15 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции сгустили и осадок растворили в 3 мл ТГФ. В раствор при охлаждении в ледяной ванне добавили 34.9 мг (120 мкмоль) трис-(диметиламино)сера(триметилсилил)-дифторид и перемешивали 30 мин при 0-5°C и 1 ч при комнатной температуре. В реакционную смесь добавили 10 мл воды и трижды экстрагировали 15 мл этилового эфира уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили. Осадок очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-3 мин 10% ацетонитрил до 35 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 3 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. В заключение исходный продукт очистили посредством препаративной тонкослойной хроматографии (циклогексан: этиловый эфир уксусной кислоты, 1:1, об./об.). Ленту продукта сняли, и продукт растворили в дихлорметане/метаноле 9:1 (об./об.), отфильтровали и сгустили. Осадок растворили в дихлорметане, отфильтровали через мелкий фильтр, сгустили и лиофилизировали. Получили 5 мг (7% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 4.86 (br. s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 2H), 0.70-0.52 (m, 3H), 0.38-0.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 469.

N-трет-Бутил-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



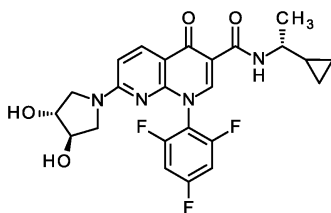
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 10.5 мг (143 мкмоль) трет-бутиламина в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 37.1 мг (65% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.41 (s, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.74 мин; 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 470.

N-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



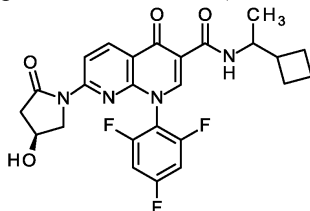
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 12.1 мг (142 мкмоль) (1R)-1-циклопропилэтанамин в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0 - 2.5 мин 10% ацетонитрил до 16 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 38.8 мг (67% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.51-0.38 (m, 2H), 0.33-0.20 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.50 мин; 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 471.

N-[1-Циклобутилэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



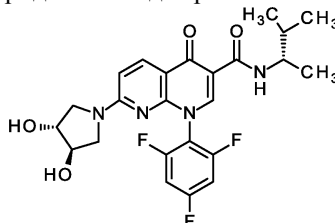
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 19.4 мг (143 мкмоль) 1-циклобутилэтанамин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 73.0 мкл (417 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Содержащие продукт фракции объединили, сгустили и лиофилизировали. Получили 30.7 мг (51% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 6H), 1.07 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.86 мин; 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 472.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-N-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



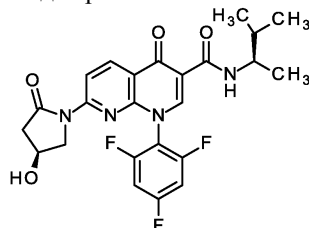
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 12.4 мг (142 мкмоль) (2S)-3-метилбутан-2-амин в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatogex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 36.0 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.97-0.88 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.57 мин; 491 [M+H] $^+$ .

Пример 473.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



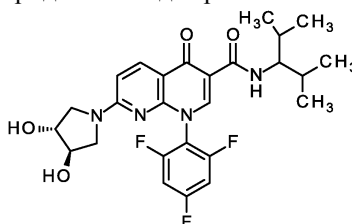
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 12.5 мг (143 мкмоль) (2R)-3-метилбутан-2-амина в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 41.7 мг (71% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.71 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.78 мин; 489 [M+H] $^+$ .

Пример 474.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-(2,4-диметилпентан-3-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



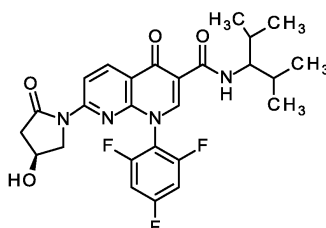
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 16.4 мг (142 мкмоль) 2,4-диметилпентан-3-амина в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 37.8 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.85 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 12H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t$ =0.94 мин; 519 [M+H] $^+$ .

Пример 475.

N-(2,4-Диметилпентан-3-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 16.5 мг (143 мкмоль) 2,4-диметилпентан-3-амина в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили

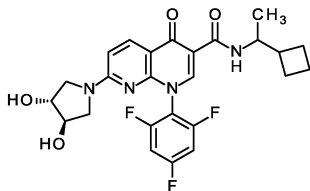
0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). В заключение очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 37.9 мг (61% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 0.94-0.84 (m, 12H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.99 мин; 517 [M+H] $^+$ .

Пример 476.

N-[1-Циклобутилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



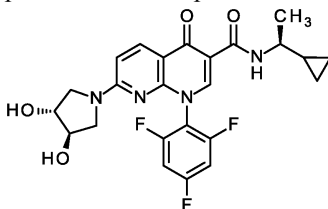
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 19.3 мг (142 мкмоль) 1-циклобутилэтанамин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 72.0 мкл (415 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 40.9 мг (68% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.08-3.89 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.02-1.67 (m, 6H), 1.05 (d, 3H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.64 мин; 503 [M+H] $^+$ .

Пример 477.

N-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



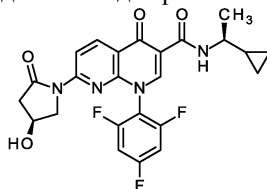
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 12.1 мг (142 мкмоль) (1S)-1-циклопропилэтанамин в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-2.5 мин 10% ацетонитрил до 15.5 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 38.9 мг (66% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.51-0.39 (m, 2H), 0.33-0.20 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.50 мин; 489 [M+H] $^+$ .

Пример 478.

N-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



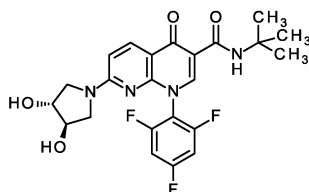
В соответствии с ААV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 12.2 мг (143 мкмоль) (1S)-1-циклопропилэтанамин в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-2.5 мин 10% ацетонитрил до 15.5 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 26.5 мг (46% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.24 (d, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.35-0.21 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.70 мин; 487 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 479.

N-трет-Бутил-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



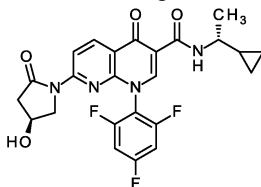
В соответствии с ААV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 10.4 мг (142 мкмоль) 2-метилпропан-2-амин в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-2.5 мин 10% ацетонитрил до 15.5 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 43.1 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 1.39 (s, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.51 мин; 477 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 480.

N-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



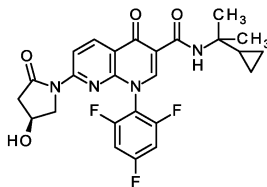
В соответствии с ААV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 12.2 мг (143 мкмоль) (1R)-1-циклопропилэтанамин в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-2.5 мин 10% ацетонитрил до 15.5 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 2 мин 90% ацетонитрил). Получили 25.7 мг (44% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.59-3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.25 (d, 1H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.53-0.40 (m, 2H), 0.35-0.21 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.70 мин; 487 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 481.

N-(2-Циклопропилпропан-2-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



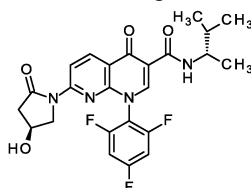
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 14.2 мг (143 мкмоль) 2-циклопропилпропан-2-амина в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 41.4 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.43 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.87 мин; 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 482.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



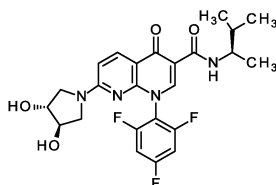
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 12.5 мг (143 мкмоль) (2S)-3-метилбутан-2-амина в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (298 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 37.4 мг (64% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.77 мин; 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 483.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[(2R)-3-метилбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



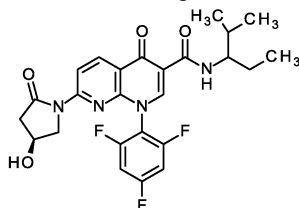
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 12.4 мг (142 мкмоль) (2R)-3-метилбутан-2-амина в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 52.0 мкл (297 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.4 мл диметилформамида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (0.05% муравьиная кислота, вода-ацетонитрил градиент). Получили 30.1 мг (51% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.96-0.86 (m, 6H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.56 мин; 491 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 484.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV1 100 мг (238 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 39.4 мг (286 мкмоль) 2-метилпентан-3-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 109 мг (286 мкмоль) НАТУ и 145 мкл (835 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 4.6 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0 - 5.5 мин 10% ацетонитрил до 34 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 7.5 мин 90% ацетонитрил). Получили 83.4 мг (69% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.89 мин; 503 [M+H]<sup>+</sup>.

80 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% этанол, 75% н-гептан; температура: 23°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 260 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 30.7 мг диастереомера 1 (99% de) R<sub>t</sub>=4.00 мин и 31.7 мг (99% de) диастереомера 2 R<sub>t</sub>=4.99 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel OX-3 50×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% изогексан; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (вода-ацетонитрил градиент) и получили 29.8 мг (25% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 485.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (вода-ацетонитрил градиент) и получили 28.6 мг (24% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 486.

Пример 485.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.91 мин; 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 486.

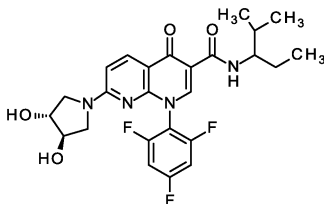
7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.91 мин; 503 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 487.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-N-[2-метилпентан-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



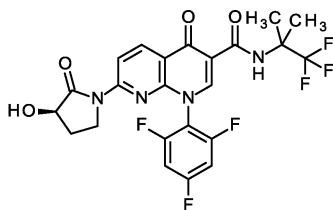
В соответствии с ААV1 100 мг (237 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 39.2 мг (285 мкмоль) 2-метилпентан-3-амин гидрохлорида (рацемат) в присутствии 108 мг (285 мкмоль) НАТУ и 145 мкл (835 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 4.6 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.3 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 80.7 мг (67% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 9H).

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.69 мин; 505 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 488.

7-[(3R)-3-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты

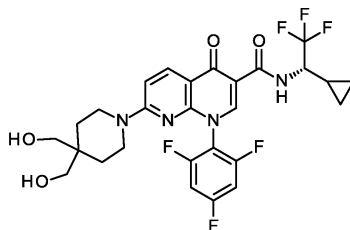


В соответствии с AAV1 63.0 мг (150 мкмоль) соединения из Примера 149А подвергли реакции с 21.0 мг (165 мкмоль) 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амина в присутствии 68.6 мг (180 мкмоль) НАТУ и 65.0 мкл (376 мкмоль) N,N-диизопропилэтиламина в 2.1 мл диметилформаида. Исходную смесь разбавили 0.1 мл 1 М водной соляной кислоты и 1 мл ацетонитрила и очистили посредством преп. ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×30 мм, растворитель: ацетонитрил/0.05% муравьиная кислота - градиент; от 0-5 мин 10% ацетонитрил до 14 мин 90% ацетонитрил и дополнительные 4 мин 90% ацетонитрил). Получили 64.8 мг (81% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 6H). ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.91 мин; 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 489.

7-[4,4-бис-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



Взяли соединение из Примера 126А (60.0 мг, 126 мкмоль) в 1.3 мл ДМФ, добавили 4,4-пиперидиндиилдиметанол-гидрохлорид (32 мг, 177 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (99 мкл, 567 мкмоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционный раствор добавили ацетонитрил/воду/TFA и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент при добавлении 0.1% TFA). Содержащие продукт фракции выпарили, осадок растворили в дихлорметане и дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы повторно экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 67 мг целевого соединения (89% теор. вых., чистота 98%).

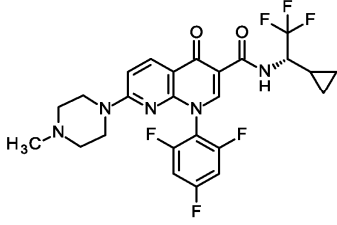
ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.83 мин; MS (ESIpos): m/z = 585 [M+H]<sup>+</sup>.

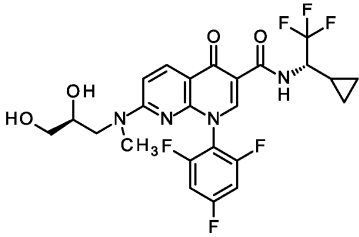
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (0.91), 0.006 (0.40), 0.008 (0.59), 1.334 (0.64), 2.519 (0.77), 2.524 (0.69), 3.276 (1.91), 3.290 (1.96), 3.310 (16.00), 3.475 (0.57), 4.399 (0.74), 4.412 (1.55), 4.426 (0.61), 7.078 (0.69), 7.101 (0.69), 7.542 (0.48), 7.564 (0.88), 7.586 (0.48), 8.244 (0.95), 8.267 (0.87), 8.792 (1.45), 10.539 (0.54), 10.562 (0.51).

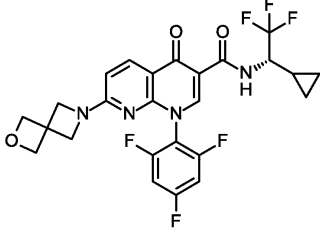
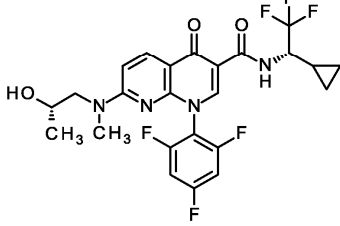
По аналогии с Примером 489 получили указанные в табл. 23 примеры соединений, в которых соответствующие исходные соединения Примера 126А или Примера 115А превращали соответствующими аминами (или их солями; 1.2-4 экв.) при описанных условиях реакции (от 1.5 ч до 18 ч при комнатной температуре).

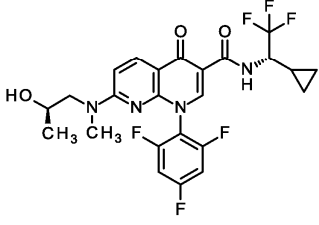


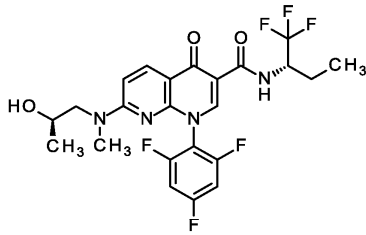
Таблица 23

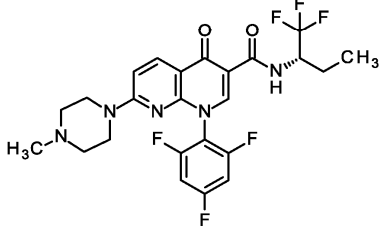
При мер	<p align="center"><b>Название ИЮПАК</b> <b>Структура</b> <b>Применяемый амин</b> <b>Выход</b></p>	<p align="center"><b>ЖХ-МС Метод</b> <b>Время выдерживания</b> <b>Обнаруженная масса</b> <b>Данные ЯМР</b></p>
490	<p align="center">N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p align="center">с 1-метилпиперазином (84% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3):</p> <p><math>R_t = 1.34</math> мин</p> <p><math>m/z = 540</math> [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [ppm]: 0.008 (2.50), 0.320 (0.77), 0.330 (1.18), 0.343 (1.15), 0.355 (0.91), 0.366 (0.44), 0.511 (0.83), 0.523 (1.21), 0.535 (1.10), 0.547 (1.19), 0.555 (0.93), 0.566 (1.24), 0.577 (1.01), 0.587 (0.92), 0.597 (0.75), 0.611 (0.46), 0.626 (0.65), 0.636 (0.63), 0.647 (1.12), 0.657 (0.98), 0.663 (0.93), 0.670 (0.89), 0.678 (0.44), 1.177 (0.50), 1.185 (0.71), 1.197 (1.20), 1.206 (0.87), 1.217 (1.15), 1.229 (0.69), 1.238 (0.50), 2.073 (0.92), 2.159 (16.00), 2.276 (3.99), 2.288 (5.69), 2.299 (4.00), 2.323 (0.63), 2.328 (0.70), 2.366 (0.42), 2.524 (1.74), 2.670 (0.54), 3.494 (4.95), 4.350 (0.61), 4.371 (1.07), 4.392 (1.03), 4.412 (0.56), 5.754 (1.16), 7.126 (3.15), 7.149 (3.22), 7.543 (2.11), 7.565 (4.02), 7.587 (2.14), 8.284 (3.99), 8.306 (3.73), 8.811 (6.22), 10.498 (2.43), 10.521 (2.35).</p>

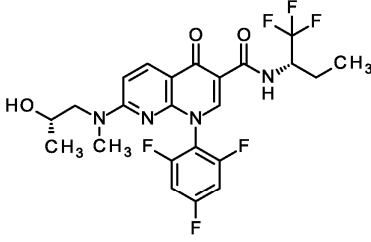
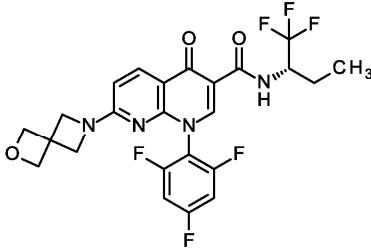
491	<p>N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(2S)-2,3-дигидроксипропил](метил)амино}-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с (2S)-3-(метиламино)пропан-1,2-диолам (74% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.76 мин m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.45), -0.008 (4.12), 0.008 (3.53), 0.146 (0.46), 0.322 (1.80), 0.333 (2.84), 0.346 (2.88), 0.357 (2.23), 0.369 (1.13), 0.509 (1.97), 0.520 (2.93), 0.533 (2.58), 0.547 (2.54), 0.555 (2.30), 0.567 (2.93), 0.577 (2.52), 0.588 (2.25), 0.598 (1.89), 0.612 (1.13), 0.626 (1.39), 0.636 (1.63), 0.646 (2.58), 0.657 (2.36), 0.662 (2.26), 0.671 (2.23), 0.682 (1.10), 0.691 (0.72), 1.163 (0.59), 1.175 (1.21), 1.183 (1.76), 1.195 (3.01), 1.204 (2.17), 1.216 (3.01), 1.228 (1.78), 1.236 (1.60), 2.328 (1.08), 2.366 (0.67), 2.524 (3.51), 2.670 (1.28), 2.710 (0.85), 2.832 (1.95), 3.136 (2.77), 3.371 (1.04), 3.488 (1.45), 3.690 (0.58), 4.352 (1.52), 4.372 (2.82), 4.394 (3.08), 4.414 (2.02), 4.608 (0.82), 4.744 (0.67), 4.937 (0.61), 6.935 (0.85), 7.541 (3.01), 8.273 (1.43), 8.793 (16.00), 10.551 (3.17), 10.575 (3.08).</p>
492	<p>N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.06 мин m/z = 539 [M+H]<sup>+</sup></p>

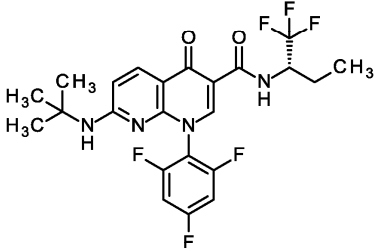
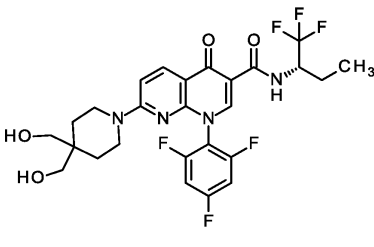
	<p>нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-щавелевой кислотой (74% теор. вых.)</p>	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (1.90), 0.008 (1.59), 0.314 (0.60), 0.325 (0.95), 0.337 (0.94), 0.348 (0.72), 0.505 (0.67), 0.517 (0.97), 0.530 (0.86), 0.541 (0.95), 0.549 (0.73), 0.560 (0.98), 0.571 (0.79), 0.581 (0.74), 0.591 (0.60), 0.622 (0.51), 0.632 (0.53), 0.642 (0.86), 0.653 (0.77), 0.659 (0.76), 0.666 (0.73), 1.172 (0.40), 1.181 (0.55), 1.193 (1.00), 1.201 (0.71), 1.213 (0.98), 1.225 (0.52), 1.233 (0.47), 2.073 (7.30), 2.328 (0.46), 2.524 (1.43), 2.670 (0.46), 4.348 (0.62), 4.368 (0.92), 4.390 (0.90), 4.410 (0.48), 4.658 (16.00), 5.754 (1.18), 6.593 (3.51), 6.615 (3.56), 7.530 (1.77), 7.552 (3.33), 7.574 (1.80), 8.272 (3.89), 8.294 (3.66), 8.796 (5.72), 10.506 (1.93), 10.530 (1.84).</p>
493	<p>N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[[{(2S)-2-гидроксипропил}(метил)амино}-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p> 	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.01 мин m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (8.10), 0.008 (5.14), 0.146 (0.65), 0.322 (2.70), 0.333 (3.90), 0.345 (3.93), 0.357 (2.97), 0.369 (1.47), 0.508 (2.94), 0.520 (4.26), 0.532 (3.73), 0.546 (3.67), 0.554 (3.38), 0.566 (4.17), 0.576 (3.61), 0.587 (3.29), 0.597 (2.73), 0.611 (1.85), 0.625 (2.23),</p>

	<p>с (2S)-1-(метиламино)пропан-2-олом (81% теор. вых.)</p>	<p>0.635 (2.58), 0.646 (3.76), 0.656 (3.58), 0.661 (3.46), 0.670 (3.38), 0.678 (1.94), 0.691 (1.73), 0.737 (4.79), 1.076 (1.32), 1.163 (1.20), 1.175 (2.03), 1.183 (2.70), 1.195 (4.37), 1.204 (3.14), 1.216 (4.23), 1.228 (2.64), 1.236 (2.44), 2.328 (1.41), 2.366 (1.14), 2.524 (8.46), 2.670 (1.73), 2.710 (1.32), 2.834 (2.14), 3.142 (5.58), 3.420 (2.79), 3.602 (1.32), 3.865 (0.47), 4.354 (2.32), 4.375 (3.64), 4.396 (3.29), 4.416 (1.88), 4.631 (1.79), 4.825 (0.50), 5.754 (0.53), 6.927 (1.61), 7.546 (5.55), 7.568 (9.95), 7.590 (5.40), 8.281 (2.08), 8.804 (16.00), 10.546 (4.40), 10.569 (4.20).</p>
494	<p>N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2- трифторэтил]-7-{[(2R)-2- гидроксипропил](метил)амино}-4-оксо-1- (2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8- нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с (2R)-1-(метиламино)пропан-2-олом (75% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): <math>R_t = 2.01</math> мин <math>m/z = 529 [M+H]^+</math> <math>^1H</math>-NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (5.76), 0.008 (5.76), 0.146 (0.70), 0.323 (2.44), 0.334 (3.89), 0.346 (3.91), 0.358 (3.04), 0.369 (1.55), 0.510 (2.67), 0.522 (3.96), 0.534 (3.49), 0.547 (3.66), 0.555 (3.17), 0.567 (3.99), 0.578 (3.41), 0.588 (3.17), 0.599 (2.59), 0.612 (1.67), 0.626 (2.02), 0.637 (2.27), 0.647 (3.64), 0.658 (3.29), 0.663 (3.24), 0.671 (3.26), 0.683 (1.82), 0.693 (1.60), 0.742 (4.64), 1.079 (1.25), 1.163 (0.90), 1.175 (1.72), 1.183 (2.52), 1.195 (4.06), 1.204 (2.99), 1.216 (4.04), 1.228 (2.49), 1.236 (2.12), 1.249 (0.85),</p>

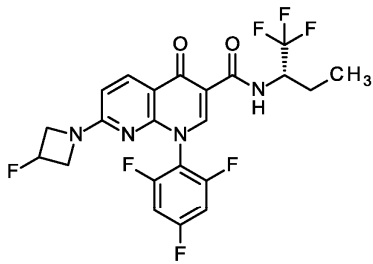
		2.073 (0.47), 2.328 (1.42), 2.366 (1.05), 2.523 (5.73), 2.670 (1.69), 2.710 (1.17), 2.835 (1.99), 3.140 (5.51), 3.420 (2.77), 3.452 (1.87), 3.606 (1.25), 3.877 (0.45), 4.330 (0.50), 4.350 (2.02), 4.372 (3.59), 4.392 (3.46), 4.413 (1.87), 4.625 (1.72), 4.826 (0.47), 6.925 (1.57), 7.546 (5.38), 7.568 (10.14), 7.590 (5.53), 8.281 (1.94), 8.804 (16.00), 10.546 (4.54), 10.569 (4.46).
495	<p>7-{{(2R)-2- гидроксипропил}(метил)амино}-4-оксо-N- [(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6- трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8- нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с (2R)-1-(метиламино)пропан-2-олом (84% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.008 (1.41), 0.744 (2.98), 0.953 (7.32), 0.971 (16.00), 0.989 (8.01), 1.072 (0.79), 1.233 (0.48), 1.603 (1.07), 1.621 (1.44), 1.628 (1.30), 1.638 (1.76), 1.646 (1.56), 1.656 (1.51), 1.663 (1.70), 1.682 (1.28), 1.832 (0.43), 1.851 (1.32), 1.861 (1.53), 1.869 (1.55), 1.879 (1.73), 1.886 (1.56), 1.896 (1.35), 1.904 (1.16), 1.914 (0.98), 2.672 (0.42), 2.837 (1.27), 3.140 (3.52), 3.423 (1.78), 3.455 (1.21), 3.606 (0.79), 4.626 (1.12), 4.732 (1.60), 4.752 (1.51), 6.925 (1.01), 7.549 (3.71), 7.571 (7.04), 7.593 (3.75), 8.277 (1.34), 8.814 (11.16), 10.413 (2.70), 10.437 (2.70).</p>

496	<p>7-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с 1-метилпиперазином (83% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.29 мин m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (1.22), 0.949 (3.48), 0.968 (7.30), 0.986 (3.51), 1.602 (0.53), 1.620 (0.71), 1.627 (0.64), 1.637 (0.86), 1.646 (0.74), 1.655 (0.73), 1.662 (0.79), 1.681 (0.59), 1.850 (0.66), 1.859 (0.74), 1.868 (0.76), 1.878 (0.82), 1.884 (0.72), 1.894 (0.63), 1.903 (0.55), 1.913 (0.44), 2.074 (2.23), 2.159 (16.00), 2.275 (4.12), 2.287 (5.55), 2.299 (3.79), 2.324 (0.52), 2.329 (0.50), 2.520 (1.93), 2.524 (1.72), 2.671 (0.41), 3.494 (4.82), 4.732 (0.68), 4.744 (0.64), 7.125 (3.28), 7.148 (3.25), 7.546 (2.19), 7.568 (3.87), 7.590 (2.11), 8.281 (4.40), 8.303 (4.08), 8.820 (6.90), 10.361 (2.35), 10.385 (2.20).</p>
497	<p>7-{{(2S)-2-гидроксипропил}(метил)амино}-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.008 (1.19), 0.741 (2.95), 0.951 (7.33), 0.969 (16.00), 0.988 (7.97), 1.075 (0.77), 1.601 (1.08), 1.619 (1.44), 1.626 (1.29), 1.636 (1.75), 1.645 (1.57), 1.655 (1.49),</p>

	 <p>с (2S)-1-(метиламино)пропан-2-олом (65% теор. вых.)</p>	<p>1.662 (1.69), 1.680 (1.28), 1.832 (0.43), 1.841 (0.55), 1.850 (1.31), 1.860 (1.52), 1.868 (1.53), 1.878 (1.73), 1.885 (1.53), 1.895 (1.33), 1.903 (1.15), 1.913 (0.96), 2.524 (1.06), 2.835 (1.25), 3.140 (3.53), 3.422 (1.68), 3.454 (1.12), 3.610 (0.78), 4.633 (1.10), 4.677 (0.40), 4.708 (0.94), 4.723 (1.49), 4.732 (1.56), 4.752 (1.47), 4.767 (0.90), 6.927 (1.00), 7.550 (3.12), 7.571 (5.75), 7.593 (3.15), 8.279 (1.27), 8.815 (9.96), 10.413 (2.71), 10.437 (2.67).</p>
498	<p>7-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-ил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-щавелевой кислотой (63% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин m/z = 527 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.062 (5.60), -0.008 (0.86), 0.945 (2.72), 0.963 (6.04), 0.981 (2.96), 1.597 (0.40), 1.615 (0.55), 1.622 (0.49), 1.632 (0.65), 1.640 (0.59), 1.650 (0.56), 1.658 (0.65), 1.676 (0.49), 1.846 (0.49), 1.855 (0.56), 1.864 (0.58), 1.874 (0.65), 1.880 (0.58), 1.891 (0.50), 1.899 (0.43), 2.074 (1.54), 4.660 (16.00), 4.727 (0.57), 4.747 (0.55), 6.592 (3.38), 6.614 (3.40), 7.533 (1.68), 7.555 (3.05), 7.577 (1.68), 8.269 (3.76), 8.291 (3.59), 8.806 (5.71), 10.371 (1.89), 10.395 (1.83).</p>

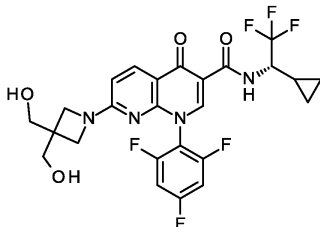
499	<p>7-(трет-бутиламино)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с 2-метилпропан-2-амином (69% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 2.30 мин m/z = 501 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.947 (1.18), 0.966 (2.54), 0.984 (1.25), 1.101 (16.00), 5.756 (1.58), 6.696 (1.28), 6.718 (1.30), 7.564 (0.71), 7.586 (1.32), 7.608 (0.71), 7.706 (1.31), 8.099 (1.42), 8.121 (1.33), 8.793 (2.57), 10.463 (0.78), 10.487 (0.76).</p>
500	<p>7-[4,4-бис(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид</p>  <p>с пиперидин-4,4-диилдиметанол-гидрохлоридом (71% теор. вых.)</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub> = 1.79 мин m/z = 573 [M+H]<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: -0.149 (0.46), 0.008 (4.07), 0.146 (0.50), 0.949 (6.73), 0.967 (14.80), 0.986 (7.36), 1.236 (0.98), 1.334 (5.59), 1.600 (1.00), 1.618 (1.26), 1.635 (1.55), 1.643 (1.41), 1.660 (1.55), 1.679 (1.26), 1.849 (1.11), 1.858 (1.35), 1.867 (1.39), 1.877 (1.61), 1.894 (1.22), 1.912 (0.94), 2.328 (1.37), 2.366 (0.87), 2.670 (1.39), 2.710 (0.91), 3.276 (15.39), 3.290 (16.00), 3.471 (5.03), 4.291 (1.07), 4.399 (5.14), 4.412 (11.69), 4.425 (4.99), 4.724 (1.35), 4.811 (0.44), 5.754 (1.89), 7.076</p>



		(5.44), 7.099 (5.70), 7.127 (0.54), 7.544 (4.24), 7.566 (7.79), 7.588 (4.11), 8.241 (7.03), 8.263 (6.70), 8.291 (0.57), 8.801 (12.73), 8.815 (1.11), 10.404 (4.64), 10.428 (4.22).
501	7-(3-фторазетидин-1-ил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид   с 3-фторазетидином (56% теор. вых.)	ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 2.19$ мин $m/z = 503 [M+H]^+$ $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ [ppm]: -0.149 (0.53), 0.147 (0.78), 0.949 (7.00), 0.968 (16.00), 0.986 (7.76), 1.235 (3.76), 1.398 (2.13), 1.603 (1.09), 1.621 (1.51), 1.639 (1.71), 1.663 (1.60), 1.681 (1.22), 1.868 (1.53), 1.879 (1.71), 1.895 (1.38), 2.073 (0.87), 2.328 (1.18), 2.367 (0.71), 2.670 (1.42), 2.711 (0.73), 3.997 (1.27), 4.276 (1.38), 4.747 (1.51), 5.378 (1.67), 5.522 (1.69), 6.671 (8.96), 6.693 (8.89), 7.524 (4.58), 7.546 (8.47), 7.568 (4.60), 8.318 (9.71), 8.340 (9.11), 8.834 (14.82), 10.344 (4.87), 10.369 (4.64).

Пример 502.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



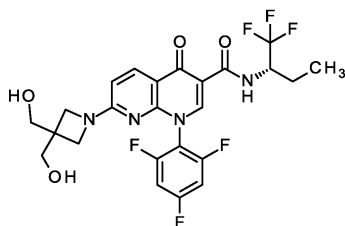
Взяли соединение из Примера 492 (86.0 мг, 160 мкмоль) в 1 мл трифторуксусной кислоты, добавили 1 мл воды и 1 мл ацетонитрила и до конца недели перемешивали при комнатной температуре. Смесь очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент при добавлении 0.1% TFA). Содержащие продукт фракции в высшей степени выпарили, осадок дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы повторно экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 86 мг целевого соединения (97% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557 [M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (2.85), 0.008 (2.81), 0.319 (1.20), 0.330 (1.93), 0.342 (1.91), 0.354 (1.47), 0.366 (0.73), 0.495 (0.49), 0.507 (1.35), 0.518 (1.98), 0.531 (1.75), 0.544 (1.78), 0.553 (1.55), 0.564 (1.94), 0.575 (1.69), 0.585 (1.52), 0.596 (1.25), 0.609 (0.79), 0.623 (0.98), 0.634 (1.10), 0.645 (1.77), 0.655 (1.61), 0.660 (1.54), 0.668 (1.55), 0.676 (0.78), 0.689 (0.54), 0.835 (0.50), 0.853 (0.53), 1.161 (0.74), 1.173 (1.24), 1.182 (1.63), 1.194 (2.31), 1.202 (1.75), 1.214 (2.20), 1.226 (1.46), 1.234 (1.53), 2.074 (1.23), 2.328 (0.58), 2.367 (0.46), 2.671 (0.59), 2.710 (0.43), 3.471 (16.00), 3.484 (15.15), 3.820 (2.70), 4.349 (0.99), 4.370 (1.73), 4.391 (1.70), 4.412 (0.88), 4.823 (4.75), 4.836 (11.08), 4.850 (4.63), 5.754 (0.48), 6.588 (6.33), 6.610 (6.39), 7.519 (3.46), 7.541 (6.53), 7.564 (3.44), 8.246 (6.51), 8.268 (6.21), 8.777 (10.05), 10.542 (4.05), 10.565 (3.86).

Пример 503.

7-[3,3-бис-(Гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты

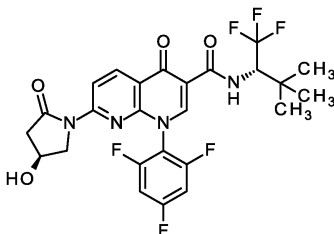


Взяли соединение из Примера 498 (80.0 мг, 150 мкмоль) в 0.94 мл трифторуксусной кислоты, добавили 0.94 мл воды и 0.94 мл ацетонитрила и перемешивали 2 дня при комнатной температуре. Реакционную смесь выпарили и очистили посредством препаративной ВЭЖХ (RP18 колонка, растворитель: ацетонитрил/вода-градиент при добавлении 0.1% TFA). Содержащие продукт фракции в высшей степени выпарили, осадок дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы дважды промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Объединенные водные фазы повторно экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Получили 63 мг целевого соединения (76% теор. вых.).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$   $[M+H]^+$ .

Пример 504.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



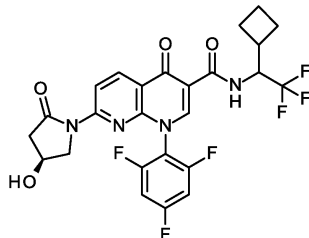
Взяли соединение из Примера 117А (35.0 мг, 83.5 мкмоль) в 1.0 мл диметилформаида и добавили НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили (2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амин (19.4 мг, 125 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформаида. Исходную смесь повторно перемешивали 10 мин, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 40.5 мг (100% чистоты, 87% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.102 (16.00), 2.359 (0.89), 2.403 (1.04), 2.921 (0.87), 2.936 (0.91), 2.964 (0.80), 2.979 (0.79), 3.465 (1.13), 3.495 (1.20), 3.677 (0.80), 3.689 (0.97), 3.707 (0.75), 3.719 (0.65), 4.296 (0.86), 4.652 (0.73), 7.604 (0.76), 7.613 (0.92), 7.627 (0.92), 7.636 (0.77), 8.535 (2.24), 8.557 (2.68), 8.738 (2.64), 8.760 (2.19), 9.086 (3.22), 10.465 (1.20), 10.490 (1.15).

Пример 505.

N-[1-Циклобутил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



Взяли соединение из Примера 117А (40.0 мг, 95.4 мкмоль) в 1.0 мл диметилформаида и добавили НАТУ (43.5 мг, 114 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49.5 мкл, 295 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили рац-1-циклобутил-2,2,2-трифторэтанамина гидрохлорид (27.1 мг, 143 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформаида и N,N-диизопропилэтиламина (16.5 мкл, 95 мкмоль). Исходную смесь 10 мин повторно перемешивали, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка:

Reposil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 42.0 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.04$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.008 (3.58), 0.008 (3.53), 1.762 (2.39), 1.789 (0.95), 1.883 (1.62), 1.891 (1.42), 1.904 (3.54), 1.916 (4.79), 1.926 (6.49), 1.933 (5.05), 1.940 (5.04), 1.960 (3.53), 1.990 (3.65), 2.005 (4.84), 2.019 (3.84), 2.040 (1.04), 2.074 (0.76), 2.358 (4.51), 2.402 (5.27), 2.814 (1.33), 2.834 (2.24), 2.857 (1.87), 2.876 (1.04), 2.919 (3.64), 2.933 (3.83), 2.962 (3.27), 2.977 (3.23), 3.467 (4.50), 3.496 (5.56), 3.676 (3.62), 3.688 (4.30), 3.706 (3.25), 3.718 (2.96), 4.297 (3.95), 4.787 (1.50), 4.806 (2.49), 4.829 (2.58), 4.849 (1.47), 5.337 (2.09), 7.597 (2.46), 7.604 (3.04), 7.617 (4.69), 7.626 (4.84), 7.634 (2.83), 7.640 (2.96), 7.647 (2.43), 8.536 (11.34), 8.559 (13.70), 8.728 (13.13), 8.750 (10.68), 9.090 (16.00), 10.272 (5.16), 10.296 (4.99).

25.8 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25% этанол, 75% н-гептан; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 8 мг диастереомера 1 из Примера 506 (99% de)  $R_t=7.20$  мин и 15 мг (99% de) диастереомера 2 из Примера 507  $R_t=8.83$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralpak ID-3 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 506.

N-[1-Циклобутил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

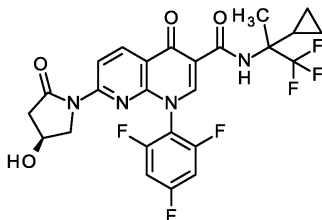
Пример 507.

N-[1-Циклобутил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

Пример 508.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



Взяли соединение из Примера 117A (35.0 мг, 83.5 мкмоль) в 1.0 мл диметилформаида и добавили HATU (38.1 мг, 100 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили рац-2-циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (23.7 мг, 125 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформаида и N,N-диизопропилэтиламине (15 мкл, 83.5 мкмоль). Исходную смесь повторно перемешивали 10 мин, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reposil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 31.1 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.98$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: -0.149 (0.61), -0.008 (5.62), 0.008 (4.93), 0.146 (0.60), 0.512 (1.29), 0.576 (3.31), 0.597 (3.28), 0.696 (1.33), 1.415 (0.99), 1.422 (0.99), 1.432 (1.47), 1.435 (1.43), 1.444 (1.03), 1.609 (16.00), 2.355 (2.29), 2.398 (2.68), 2.914 (2.19), 2.929 (2.31), 2.957 (2.01), 2.972 (1.93), 3.460 (2.44), 3.490 (2.91), 3.670 (2.01), 3.682 (2.46), 3.700 (1.89), 3.712 (1.65), 4.279 (1.30), 4.292 (2.20), 7.592 (1.30), 7.599 (1.69), 7.611 (2.45), 7.621 (2.55), 7.634 (1.67), 7.642 (1.30), 8.521 (5.65), 8.543 (6.72), 8.717 (6.71), 8.739 (5.41), 8.999 (9.09), 10.088 (6.29).

30 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel IB 250×20 мм; элюент: 30% этанол, 70% н-гептан; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 2.8 мг диастереомера 1 из Примера 509 (99% de)  $R_t=1.58$  мин и 3.7 мг (99% de) диастереомера 2 из Примера 510  $R_t=2.86$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiralpak ID-3 3 мкм 250×4.6 мм; элюент: 20% этанол, 80% н-гептан; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 509.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

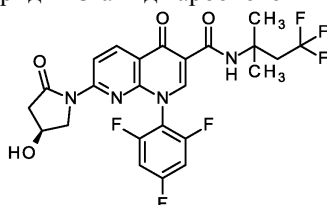
Пример 510.

N-[2-Циклопропил-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 511.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



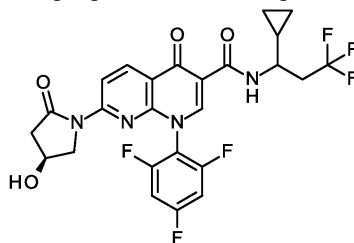
Взяли соединение из Примера 117А (120 мг, 286 мкмоль) в 4.0 мл диметилформамида и добавили НАТУ (131 мг, 343 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 870 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амингидрохлорид (1:1) (76.2 мг, 429 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформамида и N,N-диизопропилэтиламине (50 мкл, 290 мкмоль). Исходную смесь 10 мин повторно перемешивали, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% ТРА). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 84.4 мг (100% чистоты, 54% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: -0.008 (0.78), 1.500 (16.00), 2.351 (1.25), 2.395 (1.44), 2.912 (1.44), 2.918 (0.93), 2.927 (1.42), 2.948 (2.18), 2.955 (1.57), 2.970 (1.54), 2.978 (2.05), 3.007 (0.63), 3.459 (1.24), 3.489 (1.53), 3.669 (1.11), 3.681 (1.35), 3.699 (1.04), 3.711 (0.90), 4.290 (0.98), 5.325 (0.99), 7.589 (0.69), 7.596 (0.88), 7.609 (1.31), 7.619 (1.31), 7.627 (0.77), 7.632 (0.86), 7.639 (0.68), 8.510 (3.14), 8.533 (3.85), 8.686 (3.77), 8.708 (2.99), 8.963 (4.50), 9.902 (3.32).

Пример 512.

N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



Взяли соединение из Примера 117А (45.0 мг, 107 мкмоль) в 1.0 мл диметилформамида и добавили НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (57 мкл, 321 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили рац-1-циклопропил-3,3,3-трифторпропан-1-амин гидрохлорид (30.5 мг, 161 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформамида и N,N-диизопропилэтиламине (19 мкл, 107 мкмоль). Исходную смесь 10 мин повторно перемешивали, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% ТРА). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 45.1 мг (100% чистоты, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0.008 (2.32), 0.295 (1.35), 0.304 (2.35), 0.316 (3.52), 0.327 (3.43), 0.346 (3.20), 0.359 (3.36), 0.370 (2.17), 0.381 (1.35), 0.457 (1.08), 0.466 (2.14), 0.478 (2.89), 0.488 (2.87), 0.498 (2.48), 0.507 (2.64), 0.515 (2.35), 0.528 (3.32), 0.536 (2.78), 0.549 (2.23), 0.557 (1.06), 1.150 (1.06), 1.159 (1.62), 1.170 (2.69), 1.179 (2.12), 1.191 (2.60), 1.203 (1.40), 1.211 (0.93), 2.329 (0.79), 2.352 (4.49), 2.367 (1.13), 2.395 (5.21), 2.520 (3.20), 2.524 (2.93), 2.636 (1.02), 2.648 (1.42), 2.666 (1.65), 2.675 (2.84), 2.687 (1.78), 2.704 (1.87), 2.711 (1.76), 2.715 (1.67), 2.769 (1.58), 2.789 (1.81), 2.798 (1.92), 2.807 (1.26), 2.818 (1.78), 2.828 (1.53), 2.836 (1.08), 2.856 (0.99), 2.913 (3.95), 2.928 (4.08), 2.956 (3.59), 2.971

(3.50), 3.462 (5.84), 3.492 (7.00), 3.672 (4.08), 3.684 (4.85), 3.701 (3.77), 3.714 (3.29), 3.770 (0.95), 3.783 (1.15), 3.792 (2.53), 3.803 (2.57), 3.813 (2.55), 3.825 (2.35), 3.834 (1.04), 3.846 (0.81), 4.279 (2.60), 4.292 (4.36), 4.305 (2.41), 6.947 (1.38), 7.074 (1.47), 7.202 (1.33), 7.586 (2.53), 7.593 (3.14), 7.606 (4.74), 7.616 (4.74), 7.629 (3.11), 7.636 (2.41), 8.515 (9.59), 8.537 (11.96), 8.689 (12.12), 8.711 (9.66), 8.970 (16.00), 9.869 (6.05), 9.890 (5.84).

40 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% этанол, 50% н-гептан; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 13.2 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=2.50$  мин и 13.3 мг (95% de) диастереомера 2  $R_t=2.91$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiraltek IE-3 3 мкм 250×4.6 мм; элюент: 25% этанол, 75% изогексан; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 513.

N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

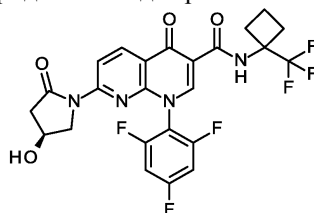
Пример 514.

N-[1-Циклопропил-3,3,3-трифторпропил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 515.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметил)циклобутил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



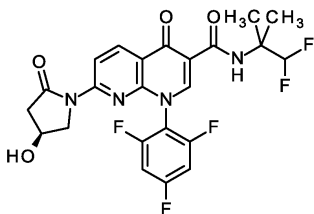
Взяли соединение из Примера 117А (35.0 мг, 83.5 мкмоль) в 1.0 мл диметилформаида и добавили НАТУ (38.1 мг, 100 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (44.0 мкл, 246 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили 1-(трифторметил)циклобутанами гидрохлорид (22.0 мг, 125 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформаида и N,N-диизопропилэтиламине (15 мкл, 84 мкмоль). Исходную смесь 10 мин повторно перемешивали, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 35.8 мг (100% чистоты, 79% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.943 (2.33), 1.964 (2.95), 1.985 (2.04), 2.038 (2.61), 2.051 (2.53), 2.073 (5.69), 2.355 (4.96), 2.398 (5.89), 2.561 (6.85), 2.576 (7.95), 2.599 (6.71), 2.622 (4.45), 2.914 (4.08), 2.929 (4.26), 2.958 (3.72), 2.972 (3.66), 3.462 (5.03), 3.491 (6.09), 3.672 (3.95), 3.684 (4.67), 3.702 (3.59), 3.713 (3.21), 4.293 (4.61), 5.335 (4.12), 7.615 (6.03), 8.527 (8.73), 8.549 (10.88), 8.700 (10.72), 8.723 (8.55), 9.016 (16.00), 10.219 (12.50).

Пример 516.

N-(1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты



Взяли соединение из Примера 117А (40.0 мг, 95.4 мкмоль) в 1.0 мл диметилформаида и добавили НАТУ (43.5 мг, 114 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (49.5 мкл, 285 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали 10 мин при КТ и добавили 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорид (20.8 мг, 143 мкмоль), растворенный в 1.0 мл диметилформаида и N,N-диизопропилэтиламине (16.5 мкл, 95 мкмоль). Исходную смесь 10 мин повторно перемешивали, разбавили ацетонитрилом/водой, отфильтровали через шприцевой фильтр и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil

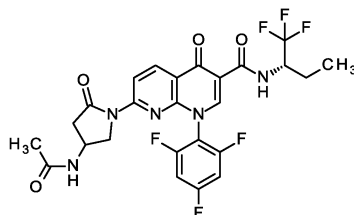
125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 46.4 мг (100% чистоты, 95% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.82$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 511 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.455 (16.00), 2.074 (9.78), 2.353 (1.20), 2.396 (1.40), 2.911 (1.02), 2.926 (1.06), 2.955 (0.93), 2.970 (0.91), 3.459 (1.18), 3.489 (1.46), 3.669 (0.98), 3.681 (1.16), 3.699 (0.89), 3.711 (0.80), 4.292 (1.02), 5.325 (1.11), 5.332 (1.09), 6.289 (0.85), 6.432 (1.58), 6.574 (0.73), 7.591 (0.69), 7.599 (0.86), 7.611 (1.32), 7.621 (1.33), 7.634 (0.86), 7.641 (0.69), 8.517 (2.07), 8.539 (2.63), 8.693 (2.51), 8.715 (2.03), 8.986 (3.49), 10.038 (2.99).

Пример 517.

7-[(4S)-4-Ацетиамидо-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)



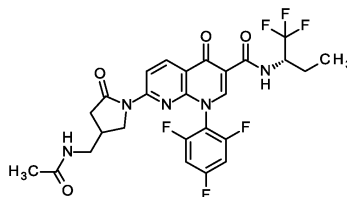
Взяли соединение из Примера 151С (25.7 мг, 34.0 мкмоль) в 2.0 мл дихлорметана, и добавили триэтиламин (14 мкл, 100 мкмоль). В реакционную смесь при 0°C медленно добавили ацетилхлорид (2.9 мкл, 41 мкмоль) и затем повторно перемешивали в течение ночи при КТ. Летучие вещества удалили в вакууме и осадок разбавили ацетонитрилом/водой и очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 16.6 мг (100% чистоты, 86% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.964 (3.36), 0.982 (6.75), 1.000 (3.60), 1.633 (0.51), 1.655 (0.80), 1.667 (0.95), 1.691 (0.94), 1.710 (0.66), 1.776 (16.00), 1.876 (0.94), 1.885 (0.96), 1.895 (1.03), 1.911 (0.83), 2.404 (1.58), 2.453 (2.17), 2.969 (1.38), 2.988 (1.50), 3.012 (1.28), 3.032 (1.25), 3.437 (1.58), 3.463 (1.75), 3.777 (1.40), 3.793 (1.73), 3.806 (1.45), 3.823 (1.29), 4.274 (2.02), 4.765 (1.03), 4.776 (1.01), 7.582 (1.88), 7.603 (3.43), 7.625 (1.86), 8.328 (2.08), 8.344 (2.05), 8.510 (2.75), 8.532 (3.34), 8.723 (3.32), 8.745 (2.77), 9.073 (4.94), 10.091 (2.30), 10.115 (2.24).

Пример 518.

7-[4-(Ацетиамидометил)-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-амид карбоновой кислоты (смесь диастереомеров)

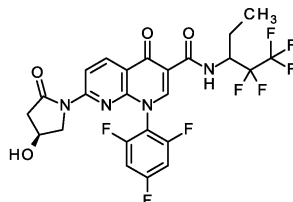


Карбонат калия (12.9 мг, 93.6 мкмоль), ацетата палладия(II) (2.80 мг, 12.5 мкмоль) и 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)-ксантен (7.22 мг, 12.5 мкмоль) в 3.0 мл диоксана в атмосфере аргона в течение 10 мин при КТ перемешивали. Затем добавили соединение из 115А (29.0 мг, 62.4 мкмоль) и соединение из Примера 152А (11.7 мг) и смесь в течение 4 ч при 80°C перемешивали. Исходную смесь непосредственно очистили посредством преп. ОФ-ВЭЖХ (колонка: Reprosil 125×30 мм; 10 мкм, поток: 50 мл/мин, MeCN/вода/0,1% TPA). Летучие вещества удалили в вакууме и осадок высушили в высоком вакууме. Получили 1.70 мг (100% чистоты, 5% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 584 [M+H]^+$ .

Пример 519.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 1.18 г (2.81 ммоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 300 мг (1.40 ммоль) соединения из Примера 153В в присутствии 1.28 г (3.37 ммоль) НАТУ и 2.0 мл (11.0 ммоль) DIPEA в 8.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 528 мг (33% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

523 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 249 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 520 (99% de)  $R_t=11.07$  мин и 241 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 521 (99% de)  $R_t=13.85$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IE 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 520.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.82-4.95 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.62-1.64 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 521.

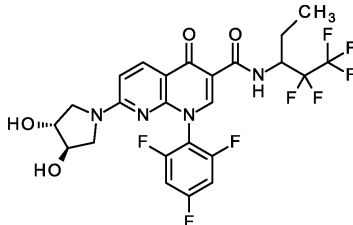
7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 579 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 522.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 947 мг (2.25 ммоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 300 мг (1.40 ммоль) соединения из Примера 153В в присутствии 1.03 г (2.70 ммоль) НАТУ и 1.6 мл (9.00 ммоль) DIPEA в 6.4 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 477 мг (37% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 581 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

472 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 85% н-гептан, 15% изопропанол; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 203 мг (16% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 523 (99% de)  $R_t=12.94$  мин и 209 мг (16% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 524 (99% de)  $R_t=15.48$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; температура: 25°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 523.

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

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 581$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 524.

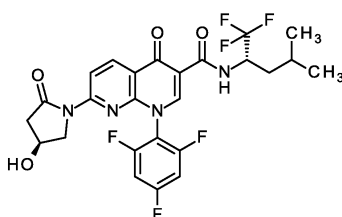
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 581$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.79-4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

Пример 525.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



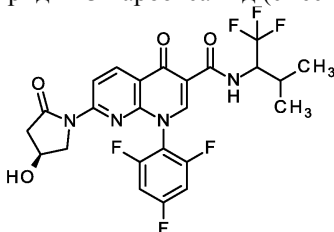
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 27.4 мг (143 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин гидрохлорида в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 50.3 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.10 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

Пример 526.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(1S)-1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 80.0 мг (191 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 32.3 мг (229 мкмоль) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амин в присутствии 87.1 мг (229 мкмоль) НАТУ и 100 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.4 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 81.5 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

68.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 50% н-гептан, 50% изопропанол; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 31.0 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 527 (99% de)  $R_t=4.55$  мин и 31.0 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 528 (99% de)  $R_t=6.48$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; температура: 45°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].



Пример 527.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

Пример 528.

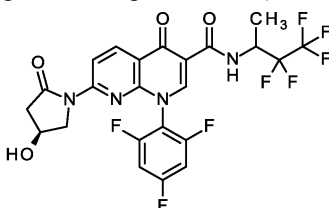
7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

Пример 529.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 500 мг (1.19 ммоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 262 мг (1.31 ммоль) соединения 147В в присутствии 544 мг (1.43 ммоль) НАТУ и 830 мкл (4.80 ммоль) DIPEA в 5.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 498 мг (74% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.33 (t, 1H), 4.97-5.11 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).

492 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 200.4 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 530 (99% de)  $R_t=6.05$  мин и 199 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 531 (99% de)  $R_t=8.82$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 530.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.89$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.24 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 531.

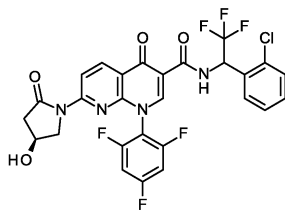
7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 532.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) 7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты подвергли реакции с 30.0 мг (143 мкмоль) 1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) HATU и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 41.9 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 611 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.44-7.70 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.38 (d, 1H).

35.8 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 60% н-гептан, 40% изопропанол; температура: 30°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 15.0 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t = 6.50$  мин и 15.0 мг (99% de) диастереомера 2  $R_t=8.62$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 60% изогексан, 40% изопропанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и 13.4 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 533 получили.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и 13.2 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 534 получили.

Пример 533.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

(ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 611 [M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.46-7.70 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

Пример 534.

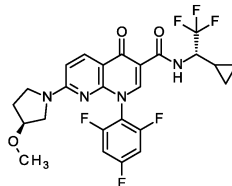
N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 611 [M+H]^+$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.48-7.66 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

Пример 535.

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



В соответствии с AAV3 60.0 мг (126 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 22.6 мг (164 мкмоль) (3S)-3-метокси-пирролидин гидрохлорида и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 700 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьи-

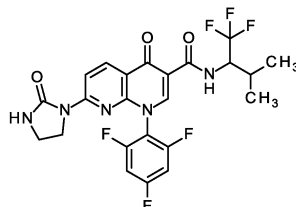
иная кислота). Получили 58.2 мг (85% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.27$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.94-4.11 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1.5H), 3.37-3.47 (m, 0.5H), 3.16-3.28 (m, 4.5H), 3.04-3.14 (m, 0.5H), 1.89-2.15 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 536.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



В соответствии с AAV1 80.0 мг (198 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 33.5 мг (237 мкмоль) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амина в присутствии 90.3 мг (237 мкмоль) НАТУ и 100 мкл (590 мкмоль) DIPEA в 1.4 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 68.7 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 528$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.41 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73-4.83 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

57.0 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептан, 30% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 257 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 23.1 мг энантиомера 1 (99% de)  $R_t=14.57$  мин и 24.4 мг (96% de) энантиомера 2  $R_t=18.53$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IF-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 255 нм].

Энантиомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 11.0 мг (11% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 537.

Энантиомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 12.9 мг (12% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 538.

Пример 537.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 528$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.42 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73-4.84 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.35 (br t, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

Пример 538.

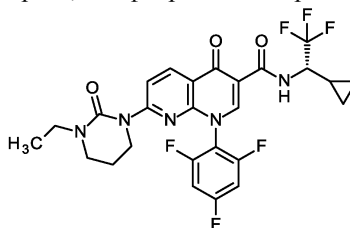
4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.01$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 528$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.41 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.72-4.84 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

Пример 539.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-(3-этил-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



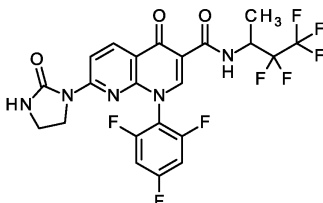
В соответствии с ААV2 60.0 мг (126 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 19.4 мг (151 мкмоль) 1-этилтетрагидропиримидин-2(1H)-она в присутствии 26.1 мг (189 мкмоль) карбоната калия, 5.66 мг (25.2 мкмоль) ацетата палладия и 14.6 мг (25.2 мкмоль) ксантофоса в 600 мкл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 25.0 мг (35% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_f=1.20$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 568 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.32-3.39 (m, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 1.08 (t, 3H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

Пример 540.

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



В соответствии с ААV1 500 мг (1.24 ммоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 282 мг (1.73 ммоль) соединения из Примера 147В в присутствии 564 мг (1.48 ммоль) НАТУ и 650 мкл (3.70 ммоль) DIPEA в 4.6 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 361 мг (53% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_f=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.11 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

358 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной СФХ разделили на энантиомеры (препаративная СФХ: колонка Daicel Chiralcel OD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 88% диоксид углерода, 12% изопропанол; температура: 40°C; поток: 80 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 111 мг (16% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 1 из Примера 541 (99% ee)  $R_f=11.45$  мин и 124 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 2 из Примера 542 (99% ee)  $R_f=13.60$  мин.

[Аналитическая СФХ: колонка OD; элюент: 80% диоксид углерода, 20% изопропанол; поток: 3.0 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм].

Пример 541.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_f=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

Пример 542.

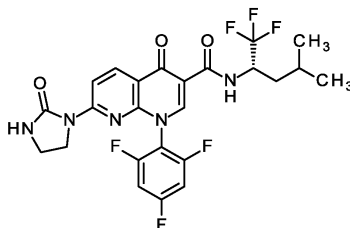
4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8N-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_f=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 550 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

Пример 543.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В соответствии с ААV1 26.0 мг (64.3 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 12.0 мг (77.2 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин в присутствии 29.3 мг (77.2 мкмоль)

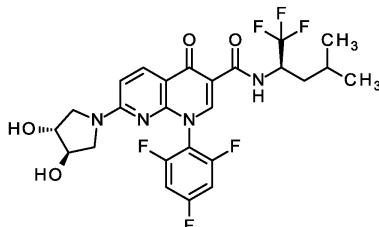
НАТУ и 34 мкл (190 мкмоль) DIPEA в 250 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 22.6 мг (65% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 542$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.78-4.89 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

Пример 544.

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



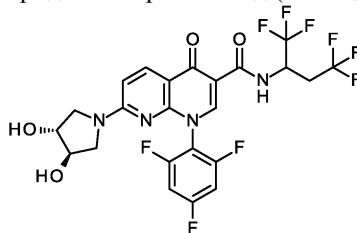
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121A подвергли реакции с 22.1 мг (142 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амина в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 47.5 мг (67% теор. вых., 94% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

Пример 545.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-N-[1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



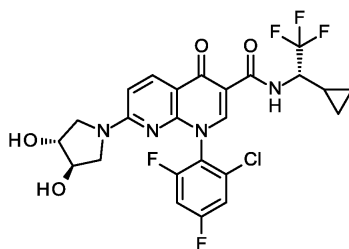
В соответствии с AAV1 40.0 мг (94.9 мкмоль) соединения из Примера 121A подвергли реакции с 28.9 мг (133 мкмоль) 1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 43.3 мг (114 мкмоль) НАТУ и 50 мкл (280 мкмоль) DIPEA в 350 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 32.0 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.70$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.71 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.10-5.28 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 1H).

Пример 546.

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



В соответствии с AAV3 50.0 мг (102 мкмоль) соединения из Примера 110A подвергли реакции с 17.0 мг (122 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в

500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 51.6 мг (91% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.34 (dt, 1H).

30.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь атропоизомеров) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептан, 25% изопропанол; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 14.0 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) атропоизомера 1 из Примера 547 (99% de)  $R_t=6.08$  мин и 13.0 мг (23% теор. вых., 100% чистоты) атропоизомера 2 из Примера 548 (99% de)  $R_t=8.82$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% изопропанол; температура: 35°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 547.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.10-5.19 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.01 (br d, 1H), 1.15-1.28 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.29-0.38 (m, 1H).

Пример 548.

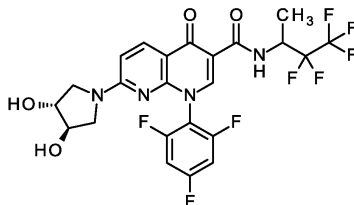
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.50-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

Пример 549.

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



В соответствии с AAV1 500 мг (1.19 ммоль) соединения из Примера 121A подвергли реакции с 260 мг (1.31 ммоль) соединения из Примера 147B в присутствии 541 мг (1.42 ммоль) NATU и 830 мкл (4.70 ммоль) DIPEA в 5.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 399 мг (59% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.93$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 567$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dt, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

395 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 164.7 мг (24% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 550 (99% de)  $R_t=4.52$  мин и 163.7 мг (24% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 551 (97% de)  $R_t=6.81$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 550.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 567$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.95-5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33 (br d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

Пример 551.

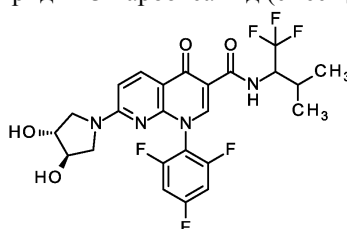
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 567$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.96-5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.39 (d, 3H).

Пример 552.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 80 мг (190 мкмоль) соединения из Примера 121A подвергли реакции с 32.2 мг (228 мкмоль) 1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-амина в присутствии 86.6 мг (228 мкмоль) HATU и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.4 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 73.4 мг (71% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.76$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.57 (br t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.71-4.81 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).

51.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изoproпанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 270 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 7.40 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=7.55$  мин и 7.30 мг диастереомера 2 (96% de)  $R_t=9.20$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изoproпанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 2.40 мг (2.3% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 553.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 2.30 мг (2.2% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 554.

Пример 553.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1-трифтор-3-метилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

Пример 554.

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

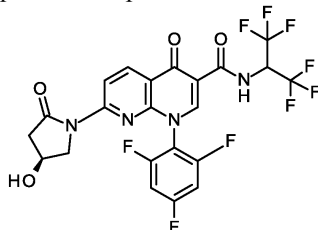
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.62 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (br d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (br d, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (br d, 3H), 0.97 (br

d, 3H).

Пример 555.

N-(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



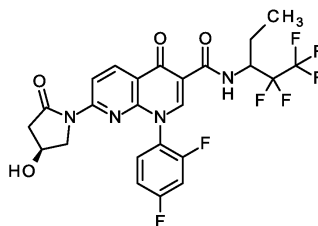
В соответствии с AAV2 60.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 154А подвергли реакции с 14.5 мг (143 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она в присутствии 24.7 мг (179 мкмоль) карбоната калия, 5.35 мг (23.8 мкмоль) ацетата палладия и 13.8 мг (23.8 мкмоль) ксантфоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 42.3 мг (62% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 569$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  ppm = 11.03 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 6.33-6.43 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).

Пример 556.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 100 мг (249 мкмоль) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 63.9 мг (299 мкмоль) соединения из Примера 153В в присутствии 114 мг (299 мкмоль) НАТУ и 170 мкл (1000 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 123 мг (88% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (br dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.63 (brt, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 2.37 (br dd, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (brt, 3H).

95.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептан, 30% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 35.1 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 557 (99% de)  $R_t=7.05$  мин и 34.9 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 558 (99% de)  $R_t=9.72$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak ID-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 557.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (brt, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 558.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1,1,1,2,2-пентафторпентан-3-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

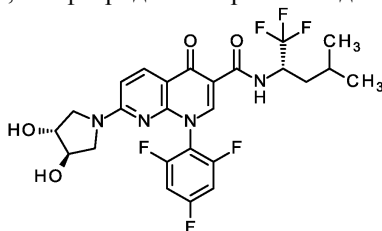
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$   $[M+H]^+$ .



<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.63 (brt, 1H), 7.37 (brt, 1H), 5.18-5.43 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.28 (brt, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 559.

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



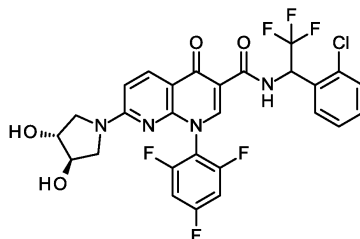
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 22.1 мг (142 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амина в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 47.5 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

Пример 560.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 29.8 мг (142 мкмоль) 1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 44.9 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.97 мин; MS (ESIpos): m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.08-5.30 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H).

37.6 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 45% н-гептан, 55% изопропанол; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 14.0 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 561 (99% de) R<sub>t</sub>=4.83 мин и 15.0 мг (20% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 562 (99% de) R<sub>t</sub>=6.63 мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол; температура: 45°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 561.

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

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 613 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.24 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H).

Пример 562.

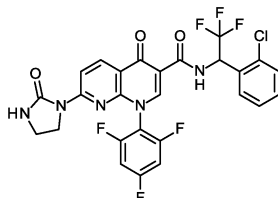
N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 613 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H).

Пример 563.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) 4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (Пример 113А) подвергли реакции с 31.1 мг (148 мкмоль) 1-(2-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтанамин в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль)  $\text{NATU}$  и 65 мкл (370 мкмоль)  $\text{DIPEA}$  в 480 мкл  $\text{DMF}$ . Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 50.6 мг (69% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.48-7.69 (m, 7H), 6.41-6.50 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H).

40.4 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak AZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 25%  $n$ -гептан, 75% изопропанол; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 19.3 мг энантиомера 1 (99% ee)  $R_t=8.40$  мин и 16.8 мг энантиомера 2 (99% ee)  $R_t=17.95$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Chiraltek AZ-3 3 мкм; элюент: 50% изогексан, 50% изопропанол, УФ-детекция: 220 нм].

Энантиомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и 11.5 мг (16% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 564 получили.

Энантиомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 9.30 мг (13% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 565.

Пример 564.

N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.81$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 6.42-6.49 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H).

Пример 565.

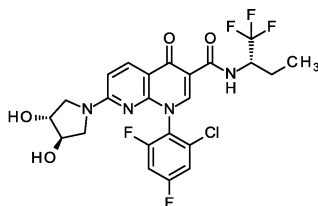
N-[1-(2-Хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 596 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-ЯМР}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 6.42-6.49 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H).

Пример 566.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь атропоизомеров)



В соответствии с ААV3 50.0 мг (104 мкмоль) соединения из Примера 108С подвергли реакции с 17.4 мг (125 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 63 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 50.0 мг (88% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.46 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (br d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.02 (br dd, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 3H).

30.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь атропоизомеров) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на атропоизомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 75% н-гептан, 25% изопропанол; температура: 40°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 13.0 мг (23% теор. вых., 100% чистоты) атропоизомера 1 из Примера 567 (99% de)  $R_t=6.73$  мин и 10.0 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) атропоизомера 2 из Примера 568 (99% de)  $R_t=11.48$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% изопропанол; температура: 35°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 567.

1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.22 (br dd, 1H), 3.01 (d, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 568.

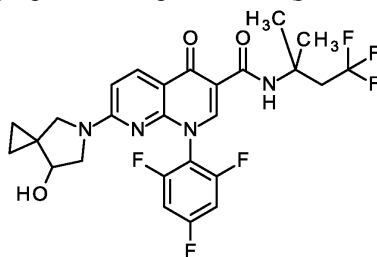
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (атропоизомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 569.

7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



В соответствии с ААV1 80.0 мг (185 мкмоль) соединения из Примера 155А подвергли реакции с 39.5 мг (223 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 84.6 мг (223 мкмоль) НАТУ и 97 мкл (560 мкмоль) DIPEA в 890 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 80.9 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.60$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.71 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.06 (br s, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.82 (br t, 1H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.48 (br s, 1H).

76.6 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 30.0 мг (29% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 1 из Примера 570 (99% ee)  $R_t=9.31$  мин и 32.0 мг (31% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 2 из Примера 571 (99% ee)  $R_t=11.08$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 570.

7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.08 (m, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.20 (br dd, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.53-0.62 (m, 2H), 0.48 (br s, 1H).

Пример 571.

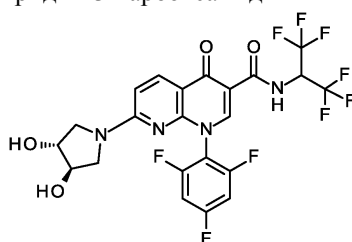
7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.07 (br s, 0.40H), 4.97 (br s, 0.60H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.20 (br dd, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 1H).

Пример 572.

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



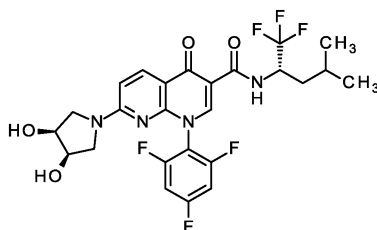
В соответствии с ААV3 60.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 154А подвергли реакции с 20.0 мг (143 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 73 мкл (420 мкмоль) DIPEA в 600 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 58.9 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.41 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.24-6.37 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H).

Пример 573.

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



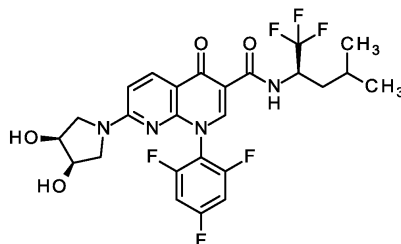
В соответствии с ААV1 60.0 мг (142 мкмоль) соединения из Примера 156А подвергли реакции с 26.5 мг (171 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин в присутствии 65.0 мг (171 мкмоль) НАТУ и 74 мкл (430 мкмоль) DIPEA в 1.2 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 46.5 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.41 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99-5.07 (m, 1H), 4.94 (br d, 1H), 4.76-4.88 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 0.95 (br d, 3H), 0.89 (br d, 3H).

Пример 574.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



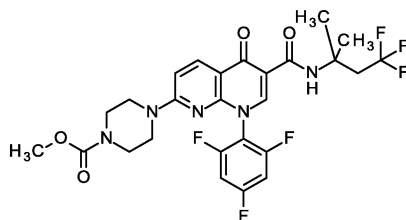
В соответствии с AAV1 60.0 мг (142 мкмоль) соединения из Примера 156А подвергли реакции с 26.5 мг (171 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амина в присутствии 65.0 мг (171 мкмоль) НАТУ и 74 мкл (430 мкмоль) DIPEA в 1.2 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 18.2 мг (23% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 559$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33-10.50 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.19-8.34 (m, 1H), 7.46-7.66 (m, 2H), 6.68-6.84 (m, 1H), 4.78-5.07 (m, 3H), 3.94-4.21 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 1.49-1.76 (m, 3H), 0.82-1.02 (m, 6H).

Пример 575.

Метил-4-{5-оксо-6-[(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)карбамоил]-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат



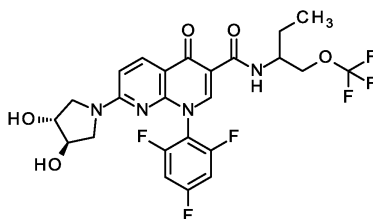
В соответствии с AAV1 70.0 мг (151 мкмоль) соединения из Примера 157А подвергли реакции с 32.3 мг (182 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 69.1 мг (182 мкмоль) НАТУ и 110 мкл (610 мкмоль) DIPEA в 580 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 61.1 мг (69% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 586$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H).

Пример 576.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 500 мг (1.19 ммоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 276 мг (1.42 ммоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 541 мг (1.42 ммоль) НАТУ и 830 мкл (4.70 ммоль) DIPEA в 5.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 389 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

385 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OZ-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 119.4 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=5.13$  мин и 96.4 мг диастереомера 2 (95% de)  $R_t=6.74$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel OZ-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Выделенное вещество содержит примеси и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 89.3 мг (13% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 577.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота). Выделенное вещество содержит примеси и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 75.5 мг (11% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 578.

Пример 577.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.04-10.11 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 578.

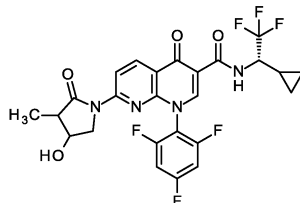
7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 561 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

Пример 579.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



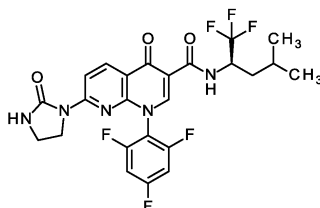
В соответствии с AAV2 130 мг (273 мкмоль) соединения из Примера 126A подвергли реакции с 37.8 мг (328 мкмоль) соединения 158D в присутствии 56.6 мг (410 мкмоль) карбоната калия, 12.3 мг (54.6 мкмоль) ацетата палладия и 31.6 мг (54.6 мкмоль) ксантофоса в 2.4 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Выделенное вещество содержит примеси и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 79.6 мг (51% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.22-10.30 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 5.50 (d, 0.20H), 5.24 (d, 0.80H), 4.40 (sxt, 1H), 4.19 (q, 0.80H), 3.90-3.96 (m, 0.20H), 3.77 (dd, 0.20H), 3.56-3.64 (m, 0.80H), 3.47-3.53 (m, 0.80H), 3.25 (dd, 0.20H), 2.80-2.88 (m, 0.80H), 1.18-1.28 (m, 1H), 1.14 (d, 0.60H), 1.08 (d, 2.40H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

Пример 580.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



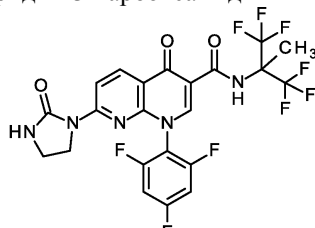
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 23.0 мг (148 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) HATU и 65 мкл (370 мкмоль) DIPEA в 480 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 36.2 мг (54% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.16$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 542 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (t, 2H), 4.80-4.89 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

Пример 581.

N-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-метилпропан-2-ил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



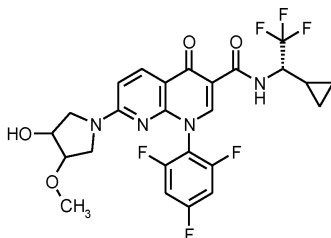
В соответствии с AAV2 22.0 мг (42.5 мкмоль) соединения из Примера 159А подвергли реакции с 36.6 мг (425 мкмоль) имидазолидин-2-она в присутствии 8.81 мг (63.7 мкмоль) карбоната калия, 1.91 мг (8.50 мкмоль) ацетата палладия и 4.92 мг (8.50 мкмоль) ксантфоса в 430 мкл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 5.30 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.12$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 568 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

Пример 582.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[транс-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 44.3 мг (378 мкмоль) 4-метоксипирролидин-3-ола и 160 мкл (950 мкмоль) DIPEA в 1.3 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 147 мг (84% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.95$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 5.35 (br s, 0.45H), 5.25 (br s, 0.55H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.27 (br s, 0.45H), 4.14 (br s, 0.55H), 3.79 (br s, 0.55H), 3.69 (br s, 0.45H), 3.50-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.40 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.19 (br d, 1H), 3.05-3.12 (m, 0.55H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

138 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 85% н-гептан, 15% этанол; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 62.7 мг (36% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 583 (96% de)  $R_t=12.53$  мин и 59.6 мг (34% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 584 (96% de)  $R_t=14.78$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel IA-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 583.

N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[транс-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 6.80 (brt, 1H), 5.30-5.37 (m, 0.45H), 5.22-5.30 (m, 0.55H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 0.45H), 4.11-4.20

(m, 0.55H), 3.73-3.82 (m, 0.55H), 3.66-3.71 (m, 0.45H), 3.49-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.41 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 0.55H), 1.15-1.27 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

Пример 584.

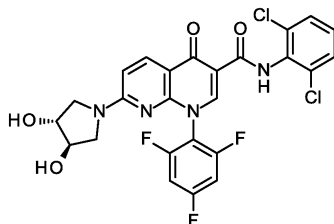
N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[транс-3-гидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.80 (brt, 1H), 5.23-5.39 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 0.45H), 4.14 (br s, 0.55H), 3.75-3.82 (m, 0.55H), 3.66-3.71 (m, 0.45H), 3.50-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.41 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.19 (br d, 1H), 3.06-3.14 (m, 0.55H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

Пример 585.

N-(2,6-Дихлорфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидрокси-4-метоксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



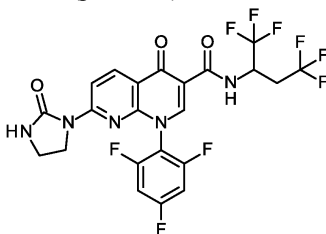
В соответствии с ААV3 60.0 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 160В подвергли реакции с 20.2 мг (144 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 73 мкл (420 мкмоль) DIPEA в 540 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 53.3 мг (76% теор. вых., 98% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=0.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 565 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.48-7.65 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.63 (br dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.09 (br d, 1H).

Пример 586.

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



В соответствии с ААV1 40.0 мг (89.4 мкмоль, 90% чистоты) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 27.2 мг (125 мкмоль) 1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 40.8 мг (107 мкмоль) НАТУ и 47 мкл (270 мкмоль) DIPEA в 330 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 33.3 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 568 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.07-3.20 (dt, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H).

25.4 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 10.0 мг (20% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 1 из Примера 587 (99% ee)  $R_t=12.96$  мин и 9.00 мг (18% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 2 из Примера 588 (98% ee)  $R_t=14.19$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IF 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 587.

N-[1,1,1,4,4,4-Гексафторбутан-2-ил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 568 [M+H]^+$ .



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (t, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H).

Пример 588.

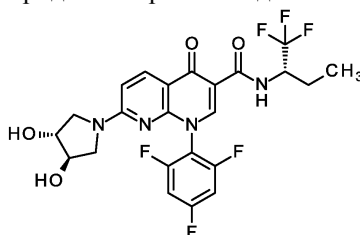
N-[1,1,1,4,4,4-Гексафторбутан-2-ил]-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.92 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 568 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.23-5.30 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 1H).

Пример 589.

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



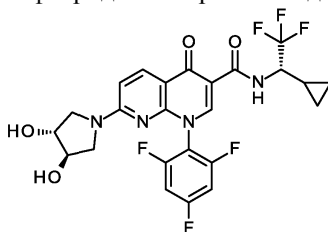
В соответствии с ААV3 50.0 мг (108 мкмоль) соединения из Примера 115А подвергли реакции с 18.1 мг (129 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 66 мкл (380 мкмоль) DIPEA в 500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 43.1 мг (75% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.70 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 531 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 590.

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



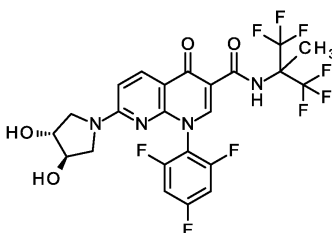
В соответствии с ААV3 50.0 мг (105 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 17.6 мг (126 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 64 мкл (370 мкмоль) DIPEA в 500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 45.5 мг (80% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t$ =1.73 мин; MS (ESIpos):  $m/z$  = 543 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.19-1.24 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

Пример 591.

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



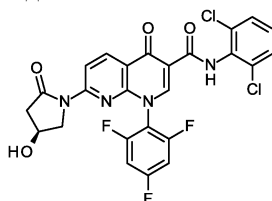
В соответствии с ААV3 25.0 мг (48.3 мкмоль) соединения из Примера 159А подвергли реакции с 8.09 мг (57.9 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 29 мкл (170 мкмоль) DIPEA в 220 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 25.7 мг (91% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.61 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.06 (br s, 3H).

Пример 592.

N-(2,6-Дихлорфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



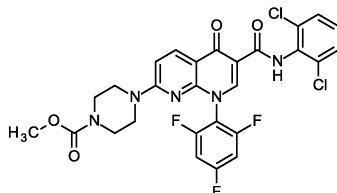
В соответствии с ААV2 60.0 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 160В подвергли реакции с 19.9 мг (144 мкмоль) (4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-2-она гидрохлорида в присутствии 24.9 мг (180 мкмоль) карбоната калия, 5.40 мг (24.1 мкмоль) ацетата палладия и 13.9 мг (24.1 мкмоль) ксантофоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Вещество выделили с примесями и затем дополнительно очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (элюент: циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 6.20 мг (9% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 563 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 11.60 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.96 (dd, 1H).

Пример 593.

4-{6-[(2,6-Дихлорфенил)карбамоил]-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил}пиперазин-1-метил эфир карбоновой кислоты



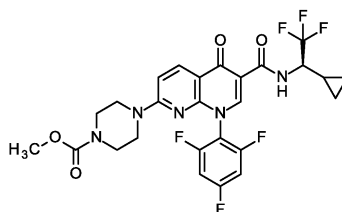
В соответствии с ААV3 60.0 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 160В подвергли реакции с 20.8 мг (144 мкмоль) метил-пиперазин-1-карбоксилата и 73 мкл (420 мкмоль) DIPEA в 540 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 40.3 мг (55% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.14$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 606 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm = 11.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 4H).

Пример 594.

4-[6-{[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-метил эфир карбоновой кислоты



В соответствии с ААV1 70.0 мг (151 мкмоль) соединения из Примера 157А подвергли реакции с 31.9 мг (182 мкмоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 69.1 мг (182 мкмоль) NATU и 110 мкл (610 мкмоль) DIPEA в 580 мкл DMF. Исходный продукт очистили по-

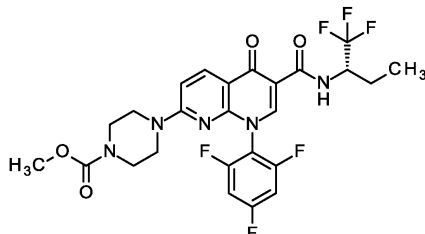
средством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 50.9 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 584$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

Пример 595.

Метил-4-[5-оксо-6-[[[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]карбамоил]-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат



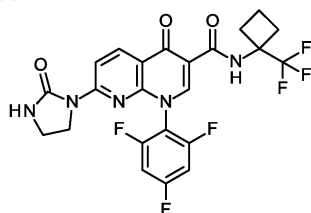
В соответствии с AAV1 70.0 мг (151 мкмоль) соединения из Примера 157A подвергли реакции с 29.7 мг (182 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 69.1 мг (182 мкмоль) НАТУ и 79 мкл (450 мкмоль) DIPEA в 580 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 46.5 мг (54% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 572$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 596.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1-(трифторметил)циклобутил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



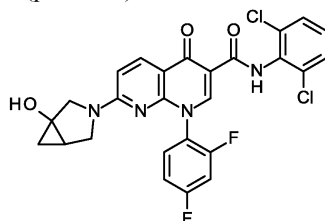
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113A подвергли реакции с 26.1 мг (148 мкмоль) 1-(трифторметил)циклобутанамин гидрохлорида в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) НАТУ и 65 мкл (370 мкмоль) DIPEA в 480 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 41.6 мг (64% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.97$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 526$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 4H), 1.90-2.09 (m, 2H).

Пример 597.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



В соответствии с AAV3 90.0 мг (187 мкмоль) соединения из Примера 81A подвергли реакции с 30.5 мг (225 мкмоль) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 110 мкл (660 мкмоль) DIPEA в 900 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 62.1 мг (61% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

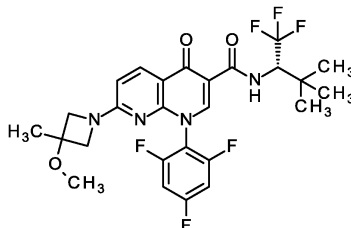
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.02$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm = 11.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 0.50H), 3.37-3.75 (m,

2.50H), 3.08-3.23 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 1H), 0.37-0.50 (m, 1H).

Пример 598.

7-(3-Метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



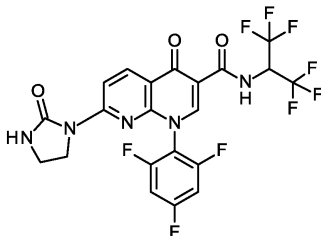
В соответствии с AAV1 24.1 мг (57.5 мкмоль) соединения из Примера 161А подвергли реакции с 13.2 мг (69.0 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифтор-3,3-диметилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 26.3 мг (69.0 мкмоль) НАТУ и 30 мкл (170 мкмоль) DIPEA в 230 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 23.2 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.47$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.73 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.54 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.62 (quint, 1H), 3.47-4.12 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

Пример 599.

N-(1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



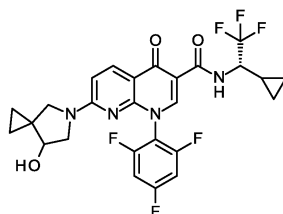
В соответствии с AAV2 60.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 154А подвергли реакции с 103 мг (1.19 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 24.7 мг (179 мкмоль) карбоната калия, 5.35 мг (23.8 мкмоль) ацетата палладия и 13.8 мг (23.8 мкмоль) ксантофоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 34.4 мг (52% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 554$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 11.15 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 6.33-6.40 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H).

Пример 600.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 80.0 мг (185 мкмоль) соединения из Примера 155А подвергли реакции с 39.1 мг (223 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 84.6 мг (223 мкмоль) НАТУ и 97 мкл (560 мкмоль) DIPEA в 890 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 67.6 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.62$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46-7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.95-5.11 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1.60H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.89 (s, 0.40H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.46-0.69 (m, 6H), 0.29-0.38 (m, 1H).

59.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм,

250×30 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 23.0 мг (22% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 601 (99% de)  $R_t=9.88$  мин и 22.0 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 602 (99% de)  $R_t=12.57$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; температура: 30°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 601.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46-7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 5.07 (br d, 0.40H), 4.98 (br d, 0.60H), 4.33-4.44 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.46-0.69 (m, 6H), 0.29-0.39 (m, 1H).

Пример 602.

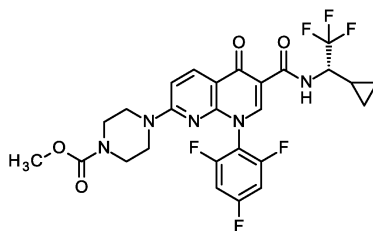
N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.08$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 5.08 (br d, 0.40H), 4.98 (br d, 0.60H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.31-3.49 (m, 1.60H), 3.21 (br dd, 1H), 2.83-2.93 (m, 0.40H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.76-0.87 (m, 1H), 0.43-0.71 (m, 6H), 0.29-0.39 (m, 1H).

Пример 603.

4-[6-{(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил]-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-метилловый эфир карбоновой кислоты



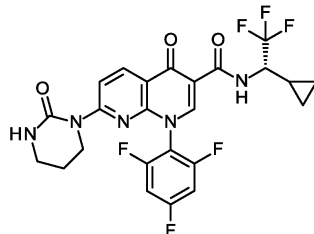
В соответствии с AAV1 70.0 мг (151 мкмоль) соединения из Примера 157A подвергли реакции с 31.9 мг (182 мкмоль) (1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 69.1 мг (182 мкмоль) NATU и 79 мкл (450 мкмоль) DIPEA в 580 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 47.9 мг (54% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 584 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

Пример 604.

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



В соответствии с AAV2 60.0 мг (126 мкмоль) соединения из Примера 126A подвергли реакции с 126 мг (1.26 ммоль) тетрагидропиримидин-2(1H)-она в присутствии 26.1 мг (189 мкмоль) карбоната калия, 5.66 мг (25.2 мкмоль) ацетата палладия и 14.6 мг (25.2 мкмоль) ксантофоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 46.0 мг (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

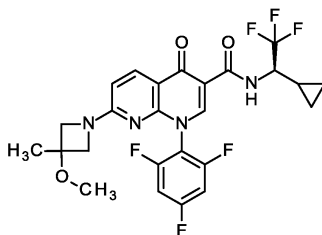
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 540 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.60 (t,

2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50 (brt, 2H), 3.15 (td, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 605.

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



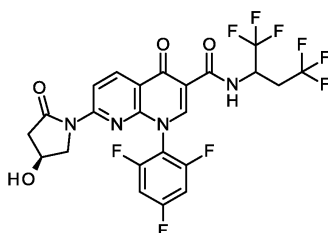
В соответствии с AAV1 24.0 мг (57.2 мкмоль) соединения из Примера 161А подвергли реакции с 12.1 мг (68.7 мкмоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 26.1 мг (68.7 мкмоль) HATU и 30 мкл (170 мкмоль) DIPEA в 230 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 23.9 мг (77% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.32$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.52 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.50-4.11 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

Пример 606.

N-[1,1,1,4,4,4-Гексафторбутан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 40.0 мг (95.4 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 29.1 мг (134 мкмоль) 1,1,1,4,4,4-гексафторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 43.5 мг (114 мкмоль) HATU и 50 мкл (290 мкмоль) DIPEA в 350 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 36.5 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.00$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 583$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.21-5.37 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.38 (br d, 1H).

36.0 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralcel OX-H 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% н-гептан, 20% изопропанол; температура: 23°C; поток: 20 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 10.50 мг (19% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 607 (99% de)  $R_t=6.32$  мин и 6.90 мг (12% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 608 (94% de)  $R_t=7.62$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel OX-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 607.

N-[1,1,1,4,4,4-Гексафторбутан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.86$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 583$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.22-5.34 (m, 1H), 4.29 (br t, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.38 (d, 1H).

Пример 608.

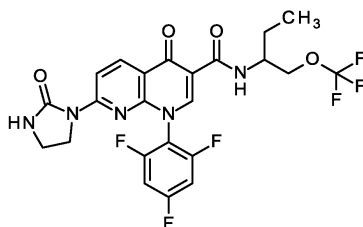
N-[1,1,1,4,4,4-Гексафторбутан-2-ил]-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.85$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 583$  [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.38 (br d, 1H).

Пример 609.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (рацемат)



В соответствии с ААV1 300 мг (742 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 201 мг (1.04 ммоль) 1-(трифторметокси)бутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 339 мг (890 мкмоль) НАТУ и 390 мкл (2.20 ммоль) DIPEA в 2.8 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 224 мг (52% теор. вых., 94% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

216 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Cellulose SB 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 70% н-гептан, 30% изопропанол; температура: 30°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 91.0 мг (21% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 1 из Примера 610 (99% ee)  $R_t=12.46$  мин и 88.0 мг (20% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 2 из Примера 611 (98% ee)  $R_t=14.51$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SB 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 70% изогексан, 30% изопропанол; температура: 40°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 610.

4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (энантиомер 1)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Пример 611.

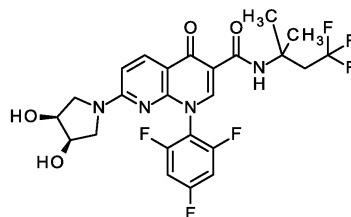
4-Оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[1-(трифторметокси)бутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (энантиомер 2)

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 544$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Пример 612.

7-[(3R,4S)-3,4-Дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



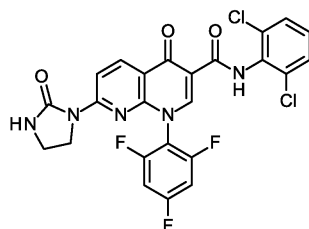
В соответствии с ААV1 60.0 мг (142 мкмоль) соединения из Примера 156А подвергли реакции с 30.3 мг (171 мкмоль) 4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 65.0 мг (171 мкмоль) НАТУ и 99 мкл (570 мкмоль) DIPEA в 1.2 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 56.0 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

Пример 613.

N-(2,6-Дихлорфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



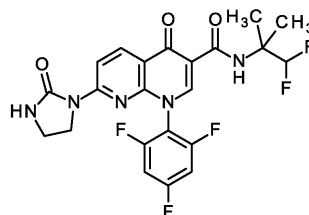
В соответствии с AAV2 60.0 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 160В подвергли реакции с 147 мг (1.20 ммоль) имидазолидин-2-он гидрохлорида в присутствии 24.9 мг (180 мкмоль) карбоната калия, 5.40 мг (24.1 мкмоль) ацетата палладия и 13.9 мг (24.1 мкмоль) ксантфоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 38.5 мг (58% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 548 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H).

Пример 614.

N-(1,1-Дифтор-2-метилпропан-2-ил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



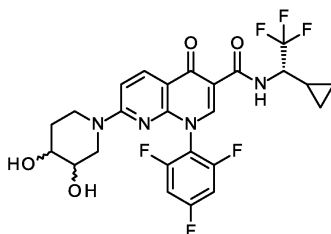
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 25.2 мг (173 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) НАТУ и 65 мкл (370 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 34.9 мг (57% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): R<sub>t</sub>=1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

Пример 615.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[транс-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV3 150 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 58.1 мг (378 мкмоль) пиперидин-3,4-диол гидрохлорида и 160 мкл (950 мкмоль) DIPEA в 1.3 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 153 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4): R<sub>t</sub>=2.95 мин; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.56-3.75 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 2H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).



142 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная СФХ: колонка Chiralpak AD 250×20 мм; элюент: 85% диоксид углерода, 15% этанол; температура: 40°C; поток: 80 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 63.80 мг (15% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 616 ( $R_f=7.56$  мин и  $R_f=62.10$  мг (18% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 617 ( $R_f=9.25$  мин).

[Аналитическая СФХ: колонка AD; элюент: 80% диоксид углерода, 20% этанол; поток: 3.0 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм].

Пример 616.

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

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_f=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.05-3.29 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 2H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 1H).

Пример 617.

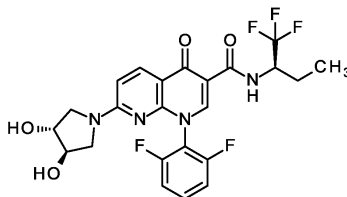
N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[транс-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_f=0.96$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.00 (br d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.21-1.28 (m, H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.33 (br dd, 1H).

Пример 618.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



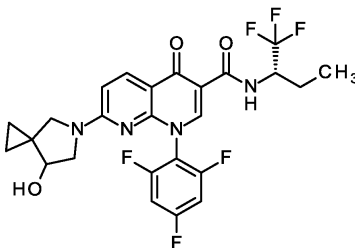
В раствор 115 мг (155 мкмоль) соединения из Примера 165А в 1.3 мл ТГФ 350 мкл (1.0 М в ТГФ, 350 мкмоль) тетра-п-бутиламмонийфторид добавили и реакционную смесь повторно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (этиловый эфир уксусной кислоты-циклогексан-градиент). Вещество выделили с примесями и затем посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 26 мг (33% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_f=1.63$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.02 (d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 619.

7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с ААV1 80.0 мг (185 мкмоль) соединения из Примера 155А подвергли реакции с 36.4 мг (223 мкмоль) (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 84.6 мг (223 мкмоль) НАТУ и 97 мкл (560 мкмоль) DIPEA в 890 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 90.2 мг (90% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.57$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.80 (br d, 0.40H), 6.69 (d, 0.60H), 5.04-5.11 (m, 0.40H), 4.95-5.02 (m, 0.60H), 4.68-4.78 (m, 1H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 1.60H), 3.14-3.26 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 0.40H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

78.7 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel Chiralpak IA 5 мкм, 250×20 мм; элюент: 80% *n*-гептан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 15 мл/мин; УФ-детекция: 210 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 33.4 мг (33% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 1 из Примера 620 (99% de)  $R_t=8.04$  мин и 34.5 мг (34% теор. вых., 100% чистоты) диастереомера 2 из Примера 621 (98% de)  $R_t=9.82$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel IA-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% этанол; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 620.

7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.93-5.13 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.32-3.48 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

Пример 621.

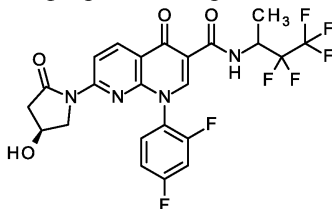
7-[7-Гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.92-5.19 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

Пример 622.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



В соответствии с AAV1 150 мг (374 мкмоль) соединения из Примера 63А подвергли реакции с 89.5 мг (449 мкмоль) 3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-амин гидрохлорида в присутствии 171 мг (449 мкмоль) HATU и 260 мкл (1.50 ммоль) DIPEA в 1.5 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 177 мг (87% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.35 (br d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.81-7.93 (m, 1H), 7.63 (brt, 1H), 7.37 (brt, 1H), 5.28-5.36 (m, 1H), 4.98-5.11 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

167 мг указанного в заголовке соединения (смесь диастереомеров) разделили посредством хиральной ВЭЖХ на диастереомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 80% *n*-гептан, 20% изопропанол; температура: 23°C; поток: 50 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 74.1 мг диастереомера 1 (99% de)  $R_t=6.33$  мин и 71.3 мг диастереомера 2 (95% de)  $R_t=9.54$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка Daicel AD-3 3 мкм 50×4.6 мм; элюент: 80% изогексан, 20% изопропанол; УФ-детекция: 220 нм].

Диастереомер 1 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 60.3 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 623.

Диастереомер 2 дополнительно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18, 10 мкм, 125×40 мм, растворитель: ацетонитрил, вода, 0.1% муравьиная кислота) и получили 60.2 мг (30% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения из Примера 624.

Пример 623.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.83-8.87 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.80-7.93 (m, 1H), 7.63 (brt, 1H), 7.37 (brt, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.98-5.11 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (brt, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 624.

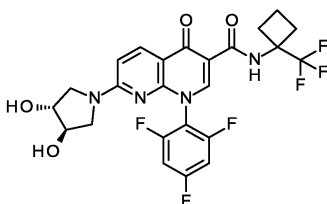
1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[3,3,4,4,4-пентафторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (диастереомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.35 (br dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 7.62 (brt, 1H), 7.37 (brt, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.46 (brt, 1H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.37 (brdd, 1H), 1.41 (d, 3H).

Пример 625.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(трифторметил)циклобутан-1-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



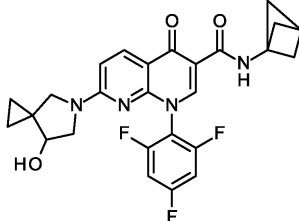
В соответствии с ААV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 25.0 мг (142 мкмоль) 1-(трифторметил)циклобутанамин гидрохлорида в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 48.7 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.10-5.31 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.07 (br d, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H).

Пример 626.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (рацемат)



В соответствии с ААV1 80.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 155А подвергли реакции с 26.6 мг (223 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 84.6 мг (223 мкмоль) НАТУ и 97 мкл (560 мкмоль) DIPEA в 890 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 57.8 мг (63% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.34$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.11 (m, 0.40H), 4.95-5.02 (m, 0.60H), 3.58-3.78 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.43-0.52 (m, 1H).

53.4 мг указанного в заголовке соединения (рацемат) посредством хиральной ВЭЖХ разделили на энантиомеры (препаративная ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×30 мм; элюент: 85% н-гептан, 15% этанол; температура: 25°C; поток: 30 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм).

Получили (в порядке элюирования из колонки) 22.0 мг (24% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 1 из Примера 627 (99% ee)  $R_t=15.56$  мин и 23.0 мг (25% теор. вых., 100% чистоты) энантиомера 2 из Примера 628 (99% ee)  $R_t=18.15$  мин.

[Аналитическая ВЭЖХ: колонка YMC Chiralart Amylose SA 5 мкм, 250×4.6 мм; элюент: 80% изо-

гексан, 20% этанол; температура: 25°C; поток: 1.0 мл/мин; УФ-детекция: 220 нм].

Пример 627.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 1).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.77 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.09 (m, 0.40H), 4.94-5.02 (m, 0.60H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 1.60H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.87 (d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.43-0.52 (m, 1H).

Пример 628.

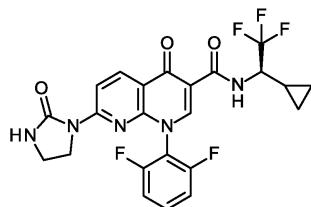
N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-[7-гидрокси-5-азаспиро[2.4]гепт-5-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (энантиомер 2).

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.99$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 497$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.09 (m, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 1.60H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

Пример 629.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



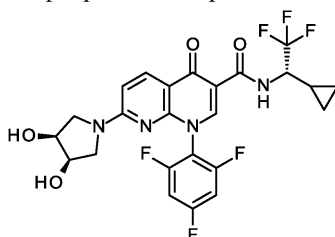
В соответствии с AAV2 60.0 мг (131 мкмоль) соединения из Примера 103А подвергли реакции с 113 мг (1.31 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 27.2 мг (197 мкмоль) карбоната калия, 5.88 мг (26.2 мкмоль) ацетата палладия и 15.2 мг (26.2 мкмоль) ксантофоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством холодного ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 39.6 мг (60% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

Пример 630.

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



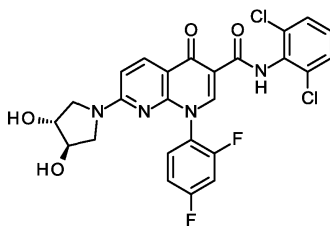
В соответствии с AAV3 60.0 мг (126 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 21.1 мг (151 мкмоль) (3R,4S)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 77 мкл (440 мкмоль) DIPEA в 600 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 61.2 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.77$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.60 (br dd, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.68 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

## Пример 631.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



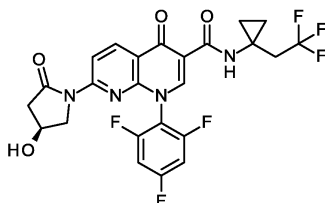
В соответствии с AAV3 40.0 мг (83.2 мкмоль) соединения из Примера 81А подвергли реакции с 13.9 мг (99.9 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 51 мкл (290 мкмоль) DIPEA в 400 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 31.2 мг (68% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.68$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 12.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.07-5.29 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.03-3.14 (m, 1H).

## Пример 632.

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



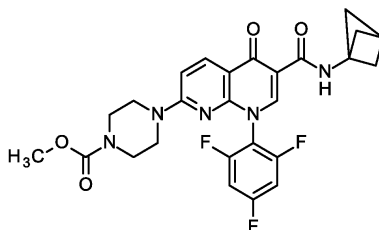
В соответствии с AAV1 23.7 мг (56.4 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 10.4 мг (59.2 мкмоль) 1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропанамин гидрохлорида в присутствии 25.7 мг (67.7 мкмоль) НАТУ и 39 мкл (500 мкмоль) DIPEA в 500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 20.1 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.37 (d, 1H), 0.86-0.95 (m, 4H).

## Пример 633.

Метил-4-[6-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат



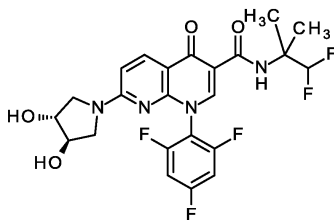
В соответствии с AAV1 70.0 мг (151 мкмоль) соединения из Примера 157А подвергли реакции с 21.7 мг (182 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 69.1 мг (182 мкмоль) НАТУ и 79 мкл (450 мкмоль) DIPEA в 580 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 4.80 мг (6% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 528$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 4H), 2.09 (s, 6H).

Пример 634.

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



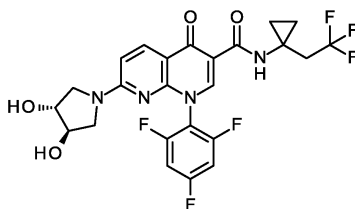
В соответствии с AAV1 30.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 12.4 мг (85.4 мкмоль) 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-амин гидрохлорида в присутствии 32.5 мг (85.4 мкмоль) НАТУ и 37 мкл (210 мкмоль) DIPEA в 340 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 10.3 мг (28% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.61$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 1.43 (s, 6H).

Пример 635.

7-[(3R,4R)-3,4-Дигидропирролин-1-ил]-4-оксо-N-[1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



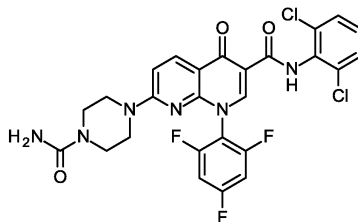
В соответствии с AAV1 23.8 мг (56.4 мкмоль) соединения из Примера 121А подвергли реакции с 10.4 мг (59.2 мкмоль) 1-(2,2,2-трифторэтил)циклопропанамин гидрохлорида в присутствии 25.7 мг (67.7 мкмоль) НАТУ и 39 мкл (230 мкмоль) DIPEA в 500 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 18.9 мг (62% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.53$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 2.62-2.71 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 4H).

Пример 636.

7-(4-Карбамоилпиперазин-1-ил)-N-(2,6-дихлорфенил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



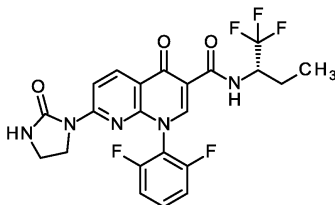
В соответствии с AAV3 60.0 мг (120 мкмоль) соединения из Примера 160В подвергли реакции с 18.6 мг (144 мкмоль) пиперазин-1-карбоксамид и 73 мкл (420 мкмоль) DIPEA в 540 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 44.1 мг (62% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.73$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 591$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm = 11.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.32-3.38 (m, 4H).

## Пример 637.

1-(2,6-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



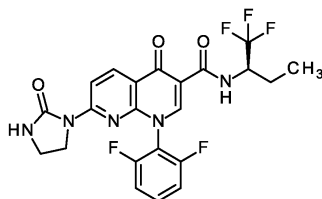
В соответствии с AAV2 60.0 мг (135 мкмоль) соединения из Примера 114А подвергли реакции с 116 мг (1.35 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 27.9 мг (202 мкмоль) карбоната калия, 6.04 мг (26.9 мкмоль) ацетата палладия и 15.6 мг (26.9 мкмоль) ксантфоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 33.5 мг (50% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 496$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

## Пример 638.

1-(2,6-Дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



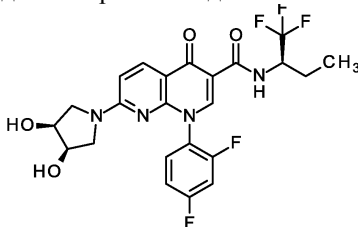
В соответствии с AAV2 60.0 мг (135 мкмоль) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 116 мг (1.35 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 27.9 мг (202 мкмоль) карбоната калия, 6.04 мг (26.9 мкмоль) ацетата палладия и 15.6 мг (26.9 мкмоль) ксантфоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством холодного ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 27.5 мг (41% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.88$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 496$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (600 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

## Пример 639.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



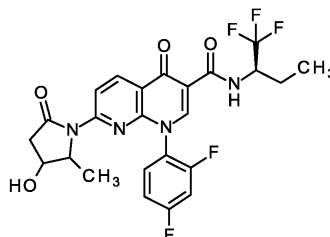
В соответствии с AAV3 100 мг (224 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 37.6 мг (269 мкмоль) (3R,4S)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 140 мкл (790 мкмоль) DIPEA в 1.0 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 105 мг (91% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 7.58 (brt, 1H), 7.33 (brt, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.02 (br dd, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.93-3.09 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 640.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[3-гидрокси-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



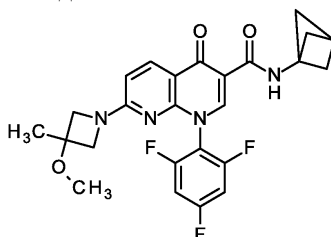
В соответствии с AAV2 60.0 мг (135 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 18.6 мг (162 мкмоль) соединения из Примера 163С в присутствии 27.9 мг (202 мкмоль) карбоната калия, 6.04 мг (26.9 мкмоль) ацетата палладия и 15.6 мг (26.9 мкмоль) ксантофоса в 1.0 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и затем очистили посредством нормально-фазовой хроматографии (элюент: циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты - градиент). Получили 21.6 мг (31% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.90$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 525$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.17-10.27 (m, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 8.54 (t, 0.80H), 8.44 (t, 0.20H), 7.84-7.94 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 3.88-4.13 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.28 (br dd, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 5H), 0.84-0.90 (m, 1H).

Пример 641.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-7-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



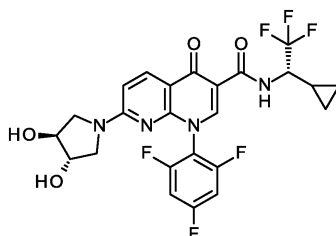
В соответствии с AAV1 24.1 мг (57.5 мкмоль) соединения из Примера 161А подвергли реакции с 8.26 мг (69.0 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 26.3 мг (69.0 мкмоль) НАТУ и 30 мкл (170 мкмоль) DIPEA в 230 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 14.0 мг (50% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.17$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 485$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 3.53-4.02 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.41 (s, 3H).

Пример 642.

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



В соответствии с AAV3 60.0 мг (126 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 15.6 мг (151 мкмоль) (3S,4S)-пирролидин-3,4-диола и 55 мкл (320 мкмоль) DIPEA в 600 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 60.6 мг (89% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

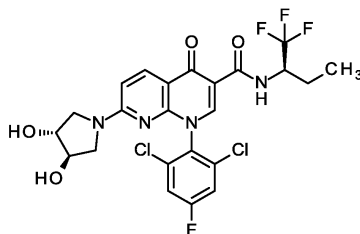
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).



Пример 643.

1-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



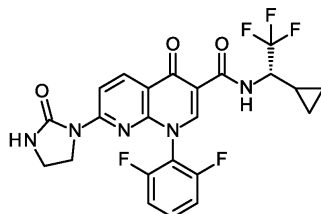
В соответствии с ААV3 60.0 мг (121 мкмоль) соединения из Примера 131А подвергли реакции с 20.2 мг (145 мкмоль) (3R,4R)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 74 мкл (420 мкмоль) DIPEA в 540 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 56.8 мг (83% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.78$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 563$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.88 (dq, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (br d, 1H), 5.15 (br d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18 (br dd, 1H), 2.99 (br d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 644.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дифторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



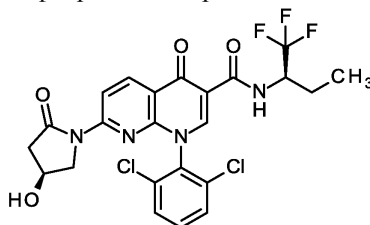
В соответствии с ААV2 60.0 мг (131 мкмоль) соединения из Примера 104А подвергли реакции с 113 мг (1.31 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 27.2 мг (197 мкмоль) карбоната калия, 5.88 мг (26.2 мкмоль) ацетата палладия и 15.2 мг (26.2 мкмоль) ксантфоса в 1.2 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством холодного ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 34.7 мг (52% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 508$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

Пример 645.

1-(2,6-Дихлорфенил)-7-[(4S)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



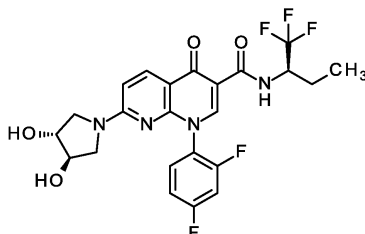
В соответствии с ААV2 60.0 мг (125 мкмоль) соединения из Примера 166С подвергли реакции с 15.2 мг (150 мкмоль) (4S)-4-гидроксипирролидин-2-она в присутствии 26.0 мг (188 мкмоль) карбоната калия, 5.63 мг (25.1 мкмоль) ацетата палладия и 14.5 мг (25.1 мкмоль) ксантфоса в 1.0 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 5.00 мг (7% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.94$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 543$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.16 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.35 (br d, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

Пример 646.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



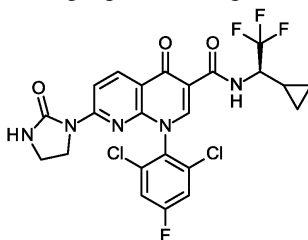
В раствор 170 мг (229 мкмоль) соединения из 167А в 1.9 мл ТГФ добавили 500 мкл (1.0 М в ТГФ, 500 мкмоль) фторида тетра-н-бутиламмония и реакционную смесь повторно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 42.0 мг (36% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.08-5.26 (m, 2H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 647.

N-[(1R)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



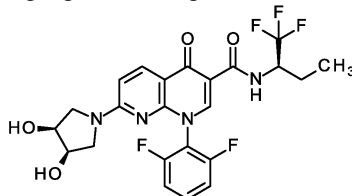
В соответствии с ААV2 60.0 мг (118 мкмоль) соединения из Примера 130С подвергли реакции с 102 мг (1.18 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 24.5 мг (177 мкмоль) карбоната калия, 5.30 мг (23.6 мкмоль) ацетата палладия и 13.6 мг (23.6 мкмоль) ксантофоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 33.9 мг (51% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 558 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.39 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

Пример 648.

1-(2,6-Дифторфенил)-7-[(3R,4S)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В соответствии с ААV3 40.0 мг (89.7 мкмоль) соединения из Примера 86А подвергли реакции с 15.0 мг (108 мкмоль) (3R,4S)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 55 мкл (310 мкмоль) DIPEA в 410 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 20.0 мг (43% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

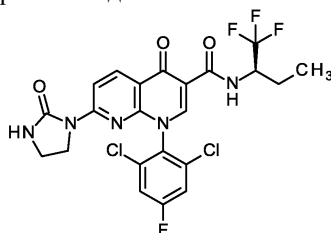
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.44 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.68-4.78 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70

(m, 1H), 0.97 (t, 3H).

Пример 649.

1-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



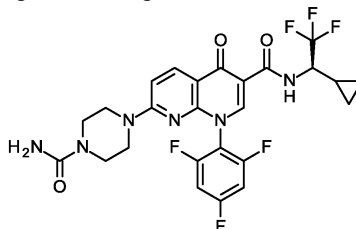
В соответствии с AAV2 60.0 мг (121 мкмоль) соединения из Примера 131А подвергли реакции с 104 мг (1.21 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 25.0 мг (181 мкмоль) карбоната калия, 5.42 мг (24.2 мкмоль) ацетата палладия и 14.0 мг (24.2 мкмоль) ксантофоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 24.3 мг (37% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 546$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 650.

7-(4-Карбамоилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



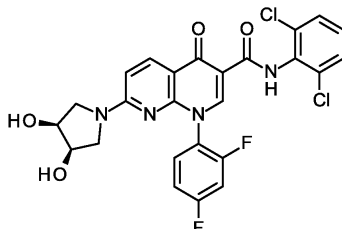
В соответствии с AAV1 80.0 мг (179 мкмоль) соединения из Примера 168А подвергли реакции с 37.7 мг (215 мкмоль) (1R)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтанамин гидрохлорида в присутствии 81.6 мг (215 мкмоль) НАТУ и 120 мкл (720 мкмоль) DIPEA в 690 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 74.1 мг (73% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 569$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 4H), 3.31-3.35 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

Пример 651.

N-(2,6-Дихлорфенил)-1-(2,4-дифторфенил)-7-[(3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В соответствии с AAV3 40.0 мг (83.2 мкмоль) соединения из Примера 81А подвергли реакции с 13.9 мг (99.9 мкмоль) (3R,4S)-пирролидин-3,4-диол гидрохлорида и 51 мкл (290 мкмоль) DIPEA в 400 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 32.8 мг (72% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

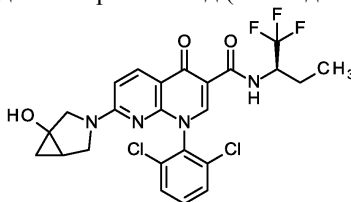
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.74$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 12.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99-5.07 (m, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H),

3.98-4.09 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 2H), 2.95-3.09 (m, 1H).

Пример 652.

1-(2,6-Дихлорфенил)-7-[1-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



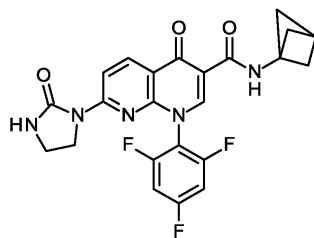
В соответствии с AAV3 72.7 мг (152 мкмоль) соединения из Примера 166С подвергли реакции с 27.2 мг (182 мкмоль, 91% чистоты) 3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ол гидрохлорида и 93 мкл (530 мкмоль) DIPEA в 640 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 62.6 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t=1.09$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 1H), 6.69-6.81 (m, 1H), 5.87-6.08 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 0.40H), 3.58-3.70 (m, 0.60H), 3.35-3.55 (m, 1.60H), 3.13-3.21 (m, 0.40H), 2.96-3.10 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.48-1.71 (m, 2H), 0.92-1.04 (m, 4H), 0.36-0.44 (m, 1H).

Пример 653.

N-(Бицикло[1.1.1]пент-1-ил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



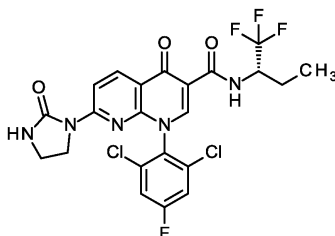
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 17.7 мг (148 мкмоль) бицикло[1.1.1]пентан-1-амин гидрохлорида в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) НАТУ и 86 мкл (490 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 36.5 мг (63% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.84$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 470$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (t, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 2.11 (s, 6H).

Пример 654.

1-(2,6-Дихлор-4-фторфенил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



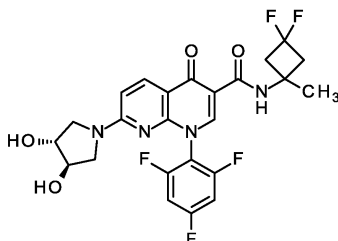
В соответствии с AAV2 60.0 мг (121 мкмоль) соединения из Примера 132А подвергли реакции с 104 мг (1.21 ммоль) имидазолидин-2-она в присутствии 25.0 мг (181 мкмоль) карбоната калия, 5.42 мг (24.2 мкмоль) ацетата палладия и 14.0 мг (24.2 мкмоль) ксантофоса в 1.1 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали, повторно промыли небольшим количеством ацетонитрила и дополнительно высушили. Получили 46.6 мг (71% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.03$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 546$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.25 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

Пример 655.

N-(3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)-7-[(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



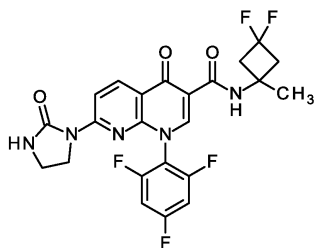
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения 121А подвергли реакции с 22.4 мг (142 мкмоль) 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамин гидрохлорида в присутствии 54.1 мг (142 мкмоль) НАТУ и 83 мкл (470 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 39.6 мг (64% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.59$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 525$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.28 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.24 (br dd, 1H), 2.97-3.10 (m, 3H), 2.70 (td, 2H), 1.55 (s, 3H).

Пример 656.

N-(3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)-4-оксо-7-(2-оксоимидазолидин-1-ил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



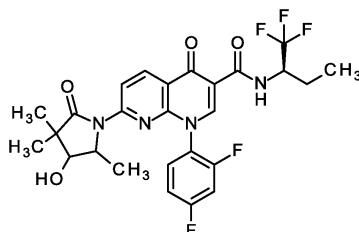
В соответствии с AAV1 50.0 мг (124 мкмоль) соединения из Примера 113А подвергли реакции с 23.4 мг (148 мкмоль) 3,3-дифтор-1-метилциклобутанамин гидрохлорида в присутствии 56.4 мг (148 мкмоль) НАТУ и 86 мкл (490 мкмоль) DIPEA в 750 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 37.9 мг (60% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.83$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 508$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (t, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

Пример 657.

1-(2,4-Дифторфенил)-7-[4-гидрокси-3,3,5-триметил-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифторбутан-2-ил]-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



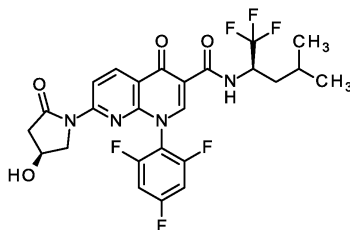
В соответствии с AAV2 31.1 мг (69.8 мкмоль) соединения из Примера 67А подвергли реакции с 12.0 мг (83.8 мкмоль) соединения из Примера 164С в присутствии 14.5 мг (105 мкмоль) карбоната калия, 3.14 мг (14.0 мкмоль) ацетата палладия и 8.08 мг (14.0 мкмоль) ксантофоса в 620 мкл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 20.0 мг (52% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4):  $R_t=3.72$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 553$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.21 (br d, 1H), 8.84-8.89 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 7.49-7.75 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.93-4.03 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 0.85-1.11 (m, 12H).

Пример 658.

7-[(4S)-4-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]-4-оксо-N-[(2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ил]-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



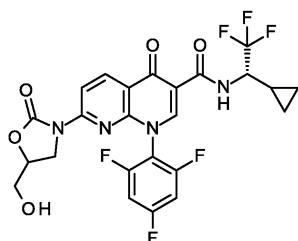
В соответствии с AAV1 50.0 мг (119 мкмоль) соединения из Примера 117А подвергли реакции с 27.4 мг (143 мкмоль) (2R)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-амин гидрохлорида в присутствии 54.4 мг (143 мкмоль) НАТУ и 62 мкл (360 мкмоль) DIPEA в 460 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 42.5 мг (62% теор. вых., 97% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.10$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.10 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

Пример 659.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид (смесь диастереомеров)



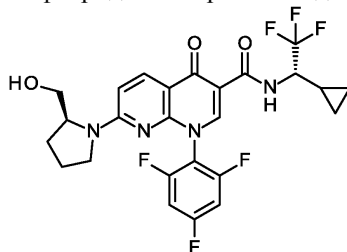
В соответствии с AAV2 150.0 мг (315 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 44.3 мг (378 мкмоль) 5-(гидроксиметил)-1,3-оксазолидин-2-она (рацемат) в присутствии 65.4 мг (473 мкмоль) карбоната калия, 14.2 мг (63.1 мкмоль) ацетата палладия и 36.5 мг (63.1 мкмоль) ксантофоса в 1.5 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 17.4 мг (10% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.92$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 557$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32-8.44 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 6.78 (br d, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.02 (br t, 1H), 3.32-3.46 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

Пример 660.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксаимид



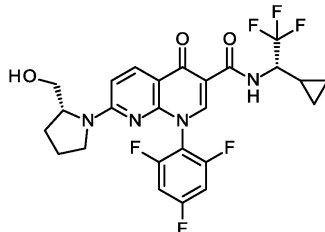
В соответствии с AAV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 25.5 мг (250 мкмоль) (2S)-пирролидин-2-илметанола и 110 мкл (630 мкмоль) DIPEA в 850 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 93.6 мг (82% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.05$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (br d, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 6.72-6.97 (m, 1H), 4.85-4.94 (m, 0.40H), 4.42-4.50 (m, 0.60 H), 4.31-4.42 (m, 1H), 3.94-4.04 (br d, 0.40H), 3.66-3.76 (m, 0.60H), 3.34-3.54 (m, 2H), 3.05-3.28 (m, 2H), 1.75-2.07 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

Пример 661.

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



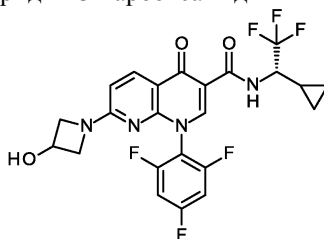
В соответствии с ААV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 29.8 мг (294 мкмоль) (2R)-пирролидин-2-илметанола и 110 мкл (630 мкмоль) DIPEA в 850 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 109 мг (96% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.06$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 541$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.57 (br d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (br d, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 6.85-6.98 (m, 0.40H), 6.72-6.85 (m, 0.60H), 4.83-4.96 (m, 0.40H), 4.43-4.50 (m, 0.60H), 4.32-4.43 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 0.40H), 3.66-3.78 (m, 0.60H), 3.34-3.55 (m, 2H), 3.03-3.27 (m, 2H), 1.76-2.06 (m, 4H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 662.

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



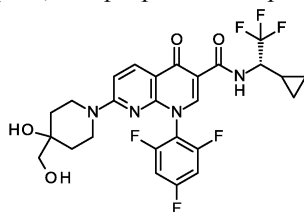
В соответствии с ААV3 200 мг (420 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 64.5 мг (589 мкмоль) азетидин-3-ол гидрохлорида и 220 мкл (1.30 ммоль) DIPEA в 1.7 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 180 мг (83% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.91$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 513$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 3.89-4.30 (m, 2H), 3.47-3.85 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

Пример 663.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[4-гидрокси-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



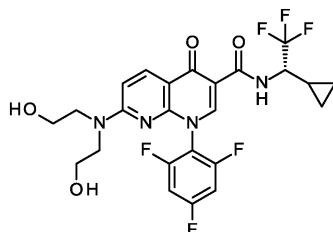
В соответствии с ААV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 38.6 мг (294 мкмоль) 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ол и 110 мкл (630 мкмоль) DIPEA в 850 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 78.7 мг (66% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571$  [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.47-4.68 (m, 1H), 4.23-4.47 (m, 2H), 3.93 (br d, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.27-1.52 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.34 (dq, 1H).

Пример 664.

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



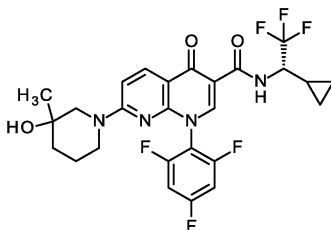
В соответствии с AAV3 100 мг (210 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 30.9 мг (294 мкмоль) 2,2'-иминодиэтанол и 110 мкл (630 мкмоль) DIPEA в 850 мкл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 87.5 мг (76% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.71$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 545$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.72-4.90 (m, 1H), 4.54-4.72 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.52-3.68 (m, 4H), 3.18-3.29 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

Пример 665.

N-[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-7-[3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид (смесь диастереомеров)



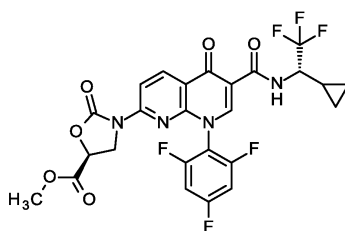
В соответствии с AAV3 200 мг (420 мкмоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 67.8 мг (589 мкмоль) 3-метилпиперидин-3-ол и 220 мкл (1.3 ммоль) DIPEA в 1.7 мл DMF. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Получили 220 мг (94% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 555$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 3.34-3.80 (m, 2H), 1.45-1.68 (m, 3H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.90-1.09 (m, 3H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

Пример 666.

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



В соответствии с AAV2 1.00 г (2.10 ммоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 366 мг (2.52 ммоль) метил-(5S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат в присутствии 436 мг (3.15 ммоль) карбоната калия, 94.4 мг (420 мкмоль) ацетата палладия и 243 мг (420 мкмоль) ксантофоса в 10 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0,1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали и дополнительно высушили. Получили 515 мг (42% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

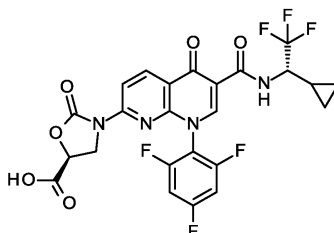
ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.23 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.27 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).



Пример 667.

(5S)-3-[6-{{(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбоновая кислота



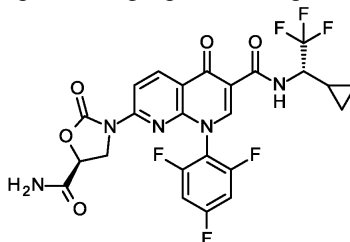
В раствор 470 мг (804 мкмоль) соединения из Примера 666 в 21.4 мл смеси из ТГФ и воды (3.1, об./об.) при 0°C добавили 33.7 мг (804 мкмоль) растворенного в воде моногидрата гидроксида лития. Смесь повторно перемешивали 1 ч при 0°C. Затем реакционный раствор влили в воду с небольшим количеством 1н. водной соляной кислоты и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом натрия. При пониженном давлении удалили растворитель, вещество из небольшого количества ацетонитрила перекристаллизовали и высушили в высоком вакууме. Получили 363 мг (79% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.73 (br s, 1H), 10.23 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.16 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.77 (dd, 1H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3 H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 668.

7-[(5S)-5-Карбамоил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-N-[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



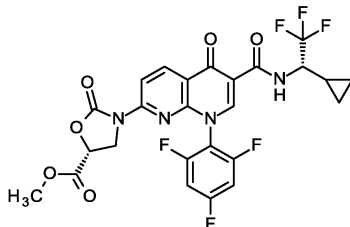
В раствор 327 мг (556 мкмоль) соединения из Примера 169А в 12 мл ТГФ по каплям добавили 11 мл (0.50 М в диоксане, 5.60 ммоль) аммиака и реакционную смесь повторно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 311 мг (98% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.80$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.23 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 4.99 (dd, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.67 (dd, 1H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

Пример 669.

Метил-(5R)-3-[6-{{(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил}карбамоил}-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбоксилат



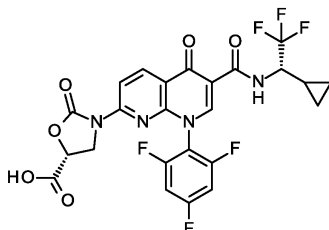
В соответствии с AAV2 1.00 г (2.10 ммоль) соединения из Примера 126А подвергли реакции с 366 мг (2.52 ммоль) метил-(5R)-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбоксилата в присутствии 436 мг (3.15 ммоль) карбоната калия, 94.4 мг (420 мкмоль) ацетата палладия и 243 мг (420 мкмоль) ксантофоса в 10 мл 1,4-диоксана. Исходный продукт очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Вещество выделили с примесями и далее перекристаллизовали из ацетонитрила, откачали и дополнительно высушили. Получили 631 мг (51% теор. вых., 99% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=2.11$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 585 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 10.22 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.27 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 670.

(5R)-3-[6-[[[(1S)-1-Циклопропил-2,2,2-трифторэтил]карбамоил]-5-оксо-8-(2,4,6-трифторфенил)-5,8-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-карбоновая кислота



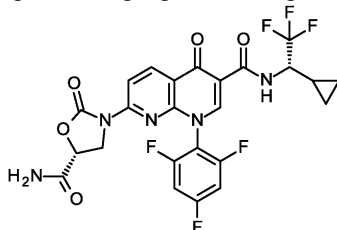
В раствор 589 мг (1.01 ммоль) соединения из Примера 669 в 26.8 мл смеси из ТГФ и воды (3.1, об./об.) при 0°C добавили 42.3 мг (1.01 ммоль) растворенного в воде моногидрата гидроксида лития. Смесь повторно перемешивали 1 ч при 0°C. Затем реакционный раствор влили в воду с небольшим количеством 1н. водной соляной кислоты и трижды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы с небольшим количеством промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушили над сульфатом натрия. При пониженном давлении удалили растворитель, вещество перекристаллизовали из небольшого количества ацетонитрила и высушили в высоком вакууме. Получили 485 мг (84% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.75$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 571 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 13.73 (br s, 1H), 10.23 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.16 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.77 (dd, 1H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

Пример 671.

7-[(5R)-5-Карбамоил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-N-[[[(1S)-1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил]-4-оксо-1-(2,4,6-трифторфенил)-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксамид



В раствор 454 мг (771 мкмоль) соединения из Примера 170А в 18 мл ТГФ по каплям добавили 15 мл (0.50 М в диоксане, 7.70 ммоль) аммиака и реакционную смесь повторно перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. При пониженном давлении удалили растворитель и осадок очистили посредством препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/вода/0.1% муравьиная кислота). Получили 421 мг (96% теор. вых., 100% чистоты) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3):  $R_t=1.79$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 570 [M+H]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.23 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 4.99 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.67 (dd, 1H), 1.19-1.28 (m, 1H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

В. Анализ фармакологической эффективности.

Фармакологическую активность соединений согласно изобретению, можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

## Сокращения и аббревиатуры:

$B_{\text{Max}}$	Количество специфических мест связывания радиолиганд
CAFTY	не содержащий кальций раствор Тироде
CHO	яичник китайского хомячка
CRE	cAMP-чувствительный элемент
DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко
DMCO	диметилсульфоксид
FRET	фторорезонансная передача энергии
GIRK1/4	G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления, элемент 1/4
HEPES	гидроксиэтилпиперазин-этансульфоукислота
HTRF	гомогенная флуоресценция с временным разрешением
$K_d$	константа диссоциации равновесия
$K_i$	константа ингибитора равновесия
$k_{\text{off}}$	скорость диссоциации
$k_{\text{on}}$	скорость ассоциации
nM	наномолярный
MEM	минимальная питательная среда (среда Игла)
мкл	микролитр
мкМ	микромольный
мл	миллилитр
mM	миллимолярный
mtClytin	митохондриальный клитин
мин	минуты
NMS	N-Me-скополамин
PAM	положительно аллостерический модулятор
PEI	полиэтиленимин
Pen/Strep	пеницилин/стрептомицин
sec	секунды

## B-1. Функциональный тест активирования M2-GIRK1/4.

Как активирование M2-рецептора только ортостерическими агонистами, так и аллостерическое усиление ортостерически-индуцированного активирования позитивно аллостерическими модуляторами (PAMs) можно определить с помощью клеточного функционального теста активности GIRK1/4. Связывание ортостерического агониста (эндогенный лиганд: ацетилхолин) с M2-рецептором приводит к активированию рецепторов или изменению конформации рецептора в значении сдвига равновесия в пользу активной конформации рецептора. Связывание ортостерического агониста с M2-рецептором и, таким

образом, его активирование может усиливаться положительными аллостерическими модуляторами, которые связаны не с ортостерическим местом участка связывания агонистов, а с отдельным аллостерическим участком связывания.

Следствием индуцированного агонистами изменения конформации M2-рецептора является активирование G $\alpha$ -протеинов. Активирование G $\alpha$ -субъединицы снова приводит к диссоциации и таким образом к освобождению G $\beta\gamma$ -субъединиц от G $\alpha$ -субъединиц и активированию отдельных последовательных каскадов сигнальной трансдукции. Освобожденный гетеродимерный G $\beta\gamma$ -комплекс связан с GIRK1/4 калиевым каналом и индуцирует управляемое лигандом активирование или открытие канала (Reuveny et al., Nature, July 1994, 370, 143-146). Затем в физиологических условиях наступает селективный выход калия из клетки вдоль электрохимического градиента. Экспорт положительного заряда приводит к понижению трансмембранного потенциала и таким образом к повышенному мембранному потенциалу клетки. Поэтому объем повышенного мембранного потенциала можно рассматривать как размер активирования M2-рецептора.

В качестве испытуемых клеток служат рекомбинантные клетки CHO-DUKX, которые трансфицированы с кДНК, кодирующей для человеческого M2-рецептора, а также с кДНК, кодирующей для двух GIRK1/4-субъединиц (CHO-DUKX-M2-GIRK). Определение трансмембранного потенциала или относительных изменений трансмембранного потенциала в зависимости от добавления вещества или M2-активирования проводят с помощью чувствительного к напряжению красителя (FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue, Molecular Devices # R8034) и измерения клеточной флуоресценции с применением собственного флуоресцентного передающего изображение измерительного прибора.

В-1.1. Определение аллостерической степени испытуемых веществ (EC<sub>50</sub>-значение).

Испытуемые вещества растворили в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в загруженном буферном растворе (состав: 0,6 мл FLIPR Membrane Potential Assay Kit Blue (10 мг/мл), 0,6 мл бриллиантового черного (10 мг/мл), 2 мМ CaCl<sub>2</sub> и 2 мМ KCl, 50 мл натриево-глюкокатный раствор Тироде (PAA, #T21-155)).

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакс, 1 мг/мл геницитина) клетки репортерных генов высевали с 2000 клеток (измерение через 48 ч) или 4000 клеток (измерение через 24 ч) в 30 мкл на 384 углублений в  $\mu$ CLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 или 48 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакс, без геницитина).

Для соответствующего измерения удалили среду и заполнили клетки по меньшей мере на 6 мин при комнатной температуре чувствительным к напряжению красителем (30 мкл загруженного буферного раствора на 384 углублений). Затем провели первое измерение определения флуоресценции для трансмембранного потенциала в состоянии покоя в течение 5 с. После этого добавили по 10 мкл разбавленных в буферном растворе испытуемых веществ, провели второе измерение для определения трансмембранного потенциала в течение 50 с. Затем клетки смешали с 10 мкл раствора агонистов (ацетилхолин, растворенный в загруженном буферном растворе). Ацетилхолин применяли в соответствующей концентрации со значением EC<sub>20</sub>, которую определили во время предварительного теста. M2-опосредованную GIRK1/4-активацию или гиперполяризацию проводили затем во время третьего измерения в течение 60 с. EC<sub>50</sub>-значение (размер аллостерической способности испытуемого соединения) и эффективность (размер усиления эффекта ацетилхолина при концентрации ацетилхолина EC<sub>20</sub>) определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

В-1.2. Определение положительной кооперативности ( $\alpha$ -фактор).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в загруженном буферном растворе (см. выше).

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакс, 1 мг/мл геницитина) клетки репортерных генов высевали с 2000 клеток (измерение через 48 ч) или 4000 клеток (измерение через 24 ч) в 30 мкл на 384 углублений в  $\mu$ CLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 или 48 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакс, без геницитина).

Для соответствующего измерения удалили среду и заполнили клетки по меньшей мере на 6 мин при комнатной температуре чувствительным к напряжению красителем (30 мкл загруженного буферного раствора на 384 углублений). Затем провели первое измерение определения флуоресценции для трансмембранного потенциала в состоянии покоя в течение 5 сек с 1 сек-инкрементом. После этого добавили по 10 мкл разбавленных в буферном растворе испытуемых веществ, провели второе измерение для определения трансмембранного потенциала в течение 50 сек с 1 сек-инкрементом.

Затем клетки смешали с 10 мкл раствора агонистов (ацетилхолин, растворенный в загруженном буферном растворе). При этом в противоположность к EC<sub>50</sub>-определению испытуемых веществ (см. В-1.1) применяют не только концентрацию ацетилхолина, а также комбинируют концентрацию испытуемого

вещества с кривой ацетилхолин-8 воздействие-доза-эффект. Для ряда разведений ацетилхолина предварительно разбавили агонист, начинающийся с максимальной конечной концентрацией 3 мкМ, последовательно, этапами 1:3.16, в загруженном буферном растворе соответственно желаемой концентрации. M2-опосредованную GIRK1/4-активацию или гиперполяризацию проводили затем во время третьего измерения в течение 60 сек с 1 сек-инкрементом. Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза-эффект в присутствии возрастающей концентрации испытуемого вещества проанализировали с помощью GraphPad PRISM (Allosteric EC<sub>50</sub> shift) и дали количественную оценку. При этом установленный  $\alpha$ -фактор является мерой для усиления и направления аллостерического эффекта.  $\alpha$ -значение >1 отражает понижение EC<sub>50</sub>-значения или повышение способности агониста (ацетилхолина) в присутствии аллостера и, таким образом, означает положительную кооперативность между ортостером (ацетилхолином) и аллостером (испытуемым веществом). Положительная кооперативность - это признак положительного аллостерического модулятора.  $\alpha$ -значения <1 означают негативную кооперативность между ортостером и аллостером и характеризуют, таким образом, негативные аллостерические модуляторы,  $\alpha$ -значения =1 означают отсутствие кооперативности между ортостером и аллостером, т.е. средства связывания ортостера и аллостера с рецептором не влияют друг на друга. Чем больше размер  $\alpha$ -значения, тем больше объем кооперативности между ортостером и аллостером.

В табл. 24 для индивидуальных примеров выполнения указаны установленные таким образом EC<sub>50</sub>-значения и значения эффективности, а также  $\alpha$ -значения из эссе (частично в виде средних величин из нескольких независимых отдельных определений).

Таблица 24

Прим. №	Активность рецептора EC <sub>50</sub> [мкмоль /L]	Эффективность [%]	Кооперативность (альфа-фактор)
1	0 014	97.5	11
2	0 017	100.0	24
3	0 017	99.8	30
4	0 024	99.8	30
5	0 031	98.7	
6	0 034	98.8	15
7	0 034	100.0	34

Прим. №	Активность рецептора EC <sub>50</sub> [мкмоль /L]	Эффективность [%]	Кооперативность (альфа-фактор)
8	0 038	98.0	
9	0 040	96.5	11
10	0 060	98.5	12
11	0 061	99.3	10
12	0 064	95.0	
13	0 071	95.8	6
14	0 082	97.7	

035465

15	0 085	90.5	8
16	0 090	97.3	
17	0 159	97.3	
18	0 117	97.3	
19	0 058	95.0	12
20	0 042	98.4	34
21	0 145	100.0	
22	0 131	97.7	
23	0 096	99.3	20
24	0 063	100.0	25
25	0 084	100.0	20
26	0 164	97.0	
27	0 089	97.7	20
28	0 023	100.0	25
29	0 112	95.3	4
30	0 095	93.3	11
31	0 040	97.0	13
32	0 173	93.5	
33	0 091	96.7	20
34	0 095	99.7	
35	0 062	98.8	24
36	0 019	96.1	16
37	0 023	96.3	
38	0 041	100.0	14
39	0 088	92.1	14

40	0 106	94.2	
41	0 039	99.4	
42	0 017	94.5	
43	0 141	96.6	
44	0 111	98.3	12
45	0 028	99.7	
46	0 127	98.7	
47	0 043	100.0	
48	0 110	94.8	
49	0 089	86.0	
50	0 158	95.0	
51	0 100	95.0	
52	0 104	98.5	
53	0 058	100.0	
54	0 085	98.3	
55	0 036	99.8	25
56	0 056	100.0	15
57	0 082	93.8	7
58	0 077	100.0	9
59	0 094	97.0	11
60	0 155	100.0	8
61	0 016	98.2	
62	0 017	95.5	
63	0 040	88.0	
64	0 012	89.7	28

035465

65	0 007	93.7	36
66	0 010	92.0	
67	0 138	78.0	
68	0 058	97.5	
69	0 013	99.5	
70	0 076	97.4	29
71	0 039	95.0	30
72	0 053	94.0	
73	0 073	91.9	
74	0 058	87.0	
75	0 073	87.0	
76	0 069	96.0	
77	0 666	100.0	
78	0 079	94.3	
79	0 144	92.2	
80	0 073	94.0	
81	0 102	89.7	
82	0 060	100.0	
83	0 110	88.9	
84	0 077	100.0	
85	0 118	98.5	26
86	0 108	94.5	
87	0 129	94.0	26
88	0 042	95.0	
89	0 413	96.6	20

90	0 298	94.7	11
91	0 058	90.5	
92	0 174	95.5	
93	0 213	85.7	8
94	0 164	98.7	
95	0 144	90.0	
96	0 134	92.3	
97	0 209	95.0	9
98	0 061	97.4	14
99	0 182	92.7	
100	0 143	96.3	
101	0 026	76.8	
102	0 031	94.0	
103	0 050	95.7	
104	0 028	96.0	15
105	0 146	97.7	
106	0 032	100.0	
107	0 057	91.8	14
108	0 024	95.0	
109	0 187	95.0	
110	0 062	98.0	
111	0 035	100.0	26
112	0 029	85.5	
113	0 141	91.0	
114	0 098	93.3	

## 035465

115	0 073	91.0	
116	0 059	93.7	
117	0 089	90.5	
118	0 091	91.0	
119	0 090	94.3	
120	0 062	86.5	
121	0 295	88.3	8
122	0 094	87.7	
123	0 115	97.7	14
124	0 155	88.5	
125	0 116	93.0	
126	0 180	81.0	
127	0 077	86.5	
128	0 057	91.7	18
129	0 045	88.1	
130	0 113	90.0	
131	0 157	89.8	
132	0 010	98.0	7
133	0 019	94.0	
134	0 032	92.5	
135	0 017	91.0	8
136	0 024	81.5	
137	0 016	97.0	
138	0 068	100.0	
139	0 065	100.0	

140	0 068	99.0	
141	0 083	99.4	
142	0 110	100.0	
143	0 037	95.5	
144	0 032	92.7	
145	0 030	100.0	
146	0 026	95.8	
147	0 082	94.9	
148	0 041	94.9	
149	0 085	100.0	
150	0 072	90.5	
151	0 023	86.4	
152	0 010	97.0	
153	0 104	100.0	
154	0 158	97.6	
155	0 173	97.7	
156	0 086	84.7	
157	0 067	100.0	
158	0 184	100.0	
159	0 117	88.9	
160	0 085	92.5	
161	0 137	99.5	
162	0 038	93.2	
163	0 173	92.8	13
164	0 031	97.3	21



## 035465

165	0 011	40.5	
166	0 014	99.0	
167	0 047	95.0	
168	0 060	95.0	13
169	0 101	79.5	
170	0 019	96.5	
171	0 030	90.5	
172	0 083	87.3	
173	0 088	100.0	
174	0 113	98.6	25
175	0 069	97.3	33
176	0 095	94.1	28
177	0 138	82.4	5
178	0 197	81.3	
179	0 169	63.3	
180	0 115	96.6	
181	0 059	94.5	36
182	0 182	94.8	
183	0 166	98.0	
184	0 129	99.0	
185	0 156	97.6	
186	0 030	94.0	
187	0 098	93.5	10
188	0 113	98.5	9
189	0 023	90.5	24

190	0 046	93.7	12
191	0 060	85.3	7
192	0 054	91.7	9
193	0 036	100.0	50
194	0 140	96.0	16
195	0 343	96.3	
196	0 137	98.0	
197	0 120	92.0	10
198	0 113	96.0	13
199	0 263	96.0	15
200	0 293	83.3	
201	0 039	94.8	39
202	0 089	93.3	18
203	0 062	92.5	8
204	0 034	92.5	8
205	0 105	85.0	4
206	0 107	95.8	14
207	0 035	100.0	18
208	0 115	97.5	23
209	0 163	94.7	
210	0 285	93.5	
211	0 021	94.8	35
212	0 041	99.4	54
213	0 019	99.6	55
214	0 107	97.0	43

## 035465

215	0 178	100.0	
216	0 089	100.0	35
217	0 036	96.3	18
218	0 153	93.5	33
219	0 106	97.0	33
220	0 116	93.0	29
221	0 106	97.5	24
222	0 200	100.0	
223	0 084	99.0	30
224	0 157	97.5	31
225	0 363	99.7	33
226	0 083	100.0	35
227	0 073	89.5	14
228	0 051	98.7	12
229	0 052	100.0	13
230	0 203	66.3	
231	0 120	95.4	12
232	0 097	91.8	8
233	0 057	100.0	41
234	0 075	89.8	28
235	0 207	98.3	
236	0 860	100.0	
237	0 751	100.0	
238	1 640	92.3	
239	0 112	99.3	30

240	0 110	90.7	10
241	0 021	95.8	18
242	0 090	96.7	10
243	0 015	98.0	33
244	0 022	93.7	58
245	0 112	98.0	42
246	0 023	100.0	53
247	0 160	93.0	
248	0 330	91.7	
249	0 505	89.0	
250	0 101	95.5	27
251	0 163	100.0	
252	0 109	95.5	
253	0 483	100.0	
254	0 337	94.0	
255	0 083	96.7	31
256	0 147	95.0	
257	0 138	100.0	
258	0 147	99.3	30
259	0 560	94.5	14
260	0 280	96.5	
261	0 075	95.7	13
262	0 072	89.0	27
263	0 440	68.5	
264	0 530	76.3	

035465

265	23 700	100.0	
266	0 743	100.0	
267	0 024	100.0	28
269	0 210	98.0	
270	1 600	94.0	
271	0 040	91.0	43
272	0 033	98.0	55
273	0 044	100.0	
274	0 049	99.8	
275	0 018	92.8	38
276	0 080	100.0	28
277	0 078	98.5	
278	0 077	97.5	
279	0 066	92.5	34
280	0 044	96.5	24
281	0 034	100.0	44
282	0 021	99.5	32
283	0 040	97.0	
284	0 061	97.8	41
285	0 598	79.9	23
286	0 094	40.0	3
287	0 145	94.8	24
288	0 040	84.0	12
289	0 061	94.3	
290	0 312	100.0	

291	0 673	99.5	
292	0 059	90.5	
293	0 073	88.5	
294	0 065	92.5	31
295	0 021	100.0	71
296	0 028	97.4	49
297	0 037	97.3	47
298	0 074	94.0	
299	0 056	92.0	
300	0 054	95.0	
301	0 030	95.5	12
302	0 017	96.0	
303	0 060	95.0	
304	0 009	93.0	24
305	0 012	98.5	23
306	0 052	98.5	21
307	0 014	99.5	36
308	0 030	100.0	
309	0 040	96.0	
310	0 014	94.5	21
311	0 025	95.0	20
312	0 072	97.0	
313	0 071	80.0	
314	0 027	100.0	24
315	0 038	96.3	25

035465

316	0 028	97.0	
317	0 026	88.0	
318	0 014	86.0	
319	0 025	95.5	
320	0 130	90.0	6
321	0 043	58.5	
322	0 040	96.0	
323	0 014	94.6	16
324	0 034	97.3	
325	0 007	93.0	56
326	0 047	100.0	
327	0 069	95.5	
328	0 079	100.0	
329	0 076	95.0	16
330	0 041	93.3	29
331	0 033	96.0	7
332	0 020	99.2	37
333	0 031	94.5	28
334	0 007	84.0	
335	0 023	94.5	7
336	0 012	92.0	13
337	0 036	68.0	
338	0 007	99.0	24
339	0 044	94.0	26
340	0 010	100.0	22

341	0 056	86.0	
342	0 011	93.7	13
343	0 025	90.5	
344	0 054	95.5	
345	0 059	100.0	
346	0 050	96.0	
347	0 034	92.5	
348	0 061	100.0	
349	0 004	100.0	52
350	0 006	98.5	42
351	0 017	100.0	
352	0 017	100.0	
353	0 050	99.0	
354	0 038	93.0	
355	0 085	99.5	
356	0 094	92.5	
357	0 004	100.0	63
358	0 024	95.0	31
359	0 013	98.5	
360	0 006	100.0	36
361	0 017	100.0	
362	0 077	97.0	27
363	0 045	95.0	28
364	0 016	93.0	25
365	0 021	97.0	20

035465

366	0 035	100.0	36
367	0 100	93.0	
368	0 091	100.0	
369	0 008	95.0	39
370	0 014	97.2	32
371	0 018	97.5	36
372	0 020	100.0	34
373	0 089	100.0	
374	0 049	60.0	
375	0 040	96.0	
376	0 016	93.0	
377	0 048	99.0	34
378	0 081	76.8	
379	0 035	95.5	
380	0 046	88.0	
381	0 023	87.0	
382	0 072	91.0	
383	0 018	85.5	
384	0 028	88.0	22
385	0 068	72.5	11
386	0 009	97.8	39
387	0 042	95.5	
388	0 052	89.0	
389	0 038	85.5	
390	0 014	88.0	

391	0 008	97.0	
392	0 006	100.0	
393	0 125	100.0	
394	0 007	100.0	
395	0 007	100.0	
396	0 017	92.0	29
397	0 032	90.0	
398	0 010	100.0	26
399	0 040	96.5	11
400	0 005	100.0	32
401	0 041	95.5	
402	0 025	97.5	18
403	0 032	100.0	
404	0 007	98.3	35
405	0 008	95.5	
406	0 009	88.0	
407	0 007	98.5	32
408	0 009	94.0	
409	0 019	99.5	22
410	0 009	87.0	36
411	0 021	100.0	
412	0 016	98.0	34
413	0 010	100.0	
414	0 009	100.0	40
415	0 006	96.0	

035465

416	0 008	92.0	
417	0 024	100.0	
418	0 017	89.0	7
419	0 046	91.5	
420	0 016	97.5	
421	0 048	100.0	
422	0 006	79.0	16
423	3 150	53.5	
424	0 007	99.0	15
425	0 005	90.5	9
426	0 048	92.0	
427	0 019	91.5	
428	0 072	86.0	
429	0 016	99.0	
430	0 061	90.0	
431	0 092	98.0	
432	0 040	94.0	26
433	0 170	100.0	
434	0 061	92.0	
435	0 084	100.0	
436	0 081	94.0	
437	0 009	98.4	29
438	0 037	99.5	
439	0 020	100.0	35
440	0 023	98.5	

441	0 015	100.0	
442	0 010	100.0	
443	0 009	100.0	
444	0 051	100.0	
445	0 096	97.5	
446	0 050	85.0	21
447	0 024	93.0	
448	0 019	97.0	22
449	0 015	91.0	34
450	0 019	78.5	
451	0 008	91.0	21
452	0 013	100.0	25
453	0 011	98.5	
454	0 007	100.0	28
455	0 010	100.0	17
456	0 009	92.0	32
457	0 004	82.0	36
458	0 003	100.0	
459	0 004	95.0	
460	0 005	98.0	
461	0 039	89.0	
462	0 018	88.0	17
463	0 054	89.0	
464	0 128	82.5	
465	0 076	89.0	

035465

466	0 026	100.0	
467	0 042	97.5	
468	0 023	98.5	
469	0 020	100.0	
470	0 104	98.5	
471	0 010	89.0	
472	0 029	90.0	
473	0 031	100.0	
474	0 005	100.0	44
475	0 002	100.0	68
476	0 018	98.0	
477	0 073	89.0	
478	0 024	100.0	
479	0 038	100.0	
480	0 046	100.0	
481	0 010	100.0	
482	0 013	98.5	
483	0 054	92.5	
484	0 006	99.5	44
485	0 006	100.0	
486	0 004	100.0	
487	0 012	96.5	
488	0 024	96.0	53
489	0 027	100.0	23
490	0 103	91.5	

491	0 106	85.5	
492	0 044	97.5	
493	0 016	94.5	14
494	0 028	78.0	20
495	0 031	99.5	
496	0 067	89.0	
497	0 029	92.0	
498	0 060	83.5	
499	0 063	96.0	
500	0 076	100.0	
501	0 058	98.0	
502	0 030	91.0	
503	0 028	88.5	24
504	0 004	100.0	47
505	0 006	100.0	
506	0 007	100.0	57
507	0 006	98.0	37
508	0 007	93.5	
509	0 007	88.0	
510	0 006	94.0	46
511	0 009	100.0	30
512	0 010	100.0	
513	0 010	91.0	
514	0 010	99.0	30
515	0 012	99.3	37

035465

516	0 020	100.0	35
517	0 085	88.5	
518	0 470	99.5	
519	0 003	96.7	
520	0 002	100.0	36
521	0 002	100.0	72
522	0 004	92.8	
523	0 001	100.0	41
524	0 002	100.0	60
525	0 005	100.0	
526	0 009	100.0	
527	0 005	100.0	61
528	0 006	100.0	66
529	0 006	96.0	
530	0 006	98.7	44
531	0 009	97.0	
532	0 018	92.0	
533	0 024	100.0	
534	0 006	100.0	
535	0 007	100.0	27
536	0 016	99.5	
537	0 010	92.0	31
538	0 007	100.0	40
539	0 007	86.5	21
540	0 009	90.0	

541	0 007	92.2	31
542	0 019	98.5	36
543	0 008	100.0	28
544	0 008	98.0	
545	0 008	99.0	
546	0 010	100.0	
547	0 120	90.0	
548	0 009	100.0	37
549	0 009	100.0	
550	0 009	100.0	34
551	0 018	100.0	
552	0 014	96.0	
553	0 013	97.5	49
554	0 010	94.5	54
555	0 010	100.0	
556	0 010	100.0	
557	0 011	100.0	44
558	0 022	100.0	
559	0 010	99.0	
560	0 017	100.0	
561	0 004	95.0	62
562	0 010	100.0	40
563	0 020	100.0	
564	0 042	89.0	
565	0 010	99.5	



035465

566	0 016	96.5	
567	0 140	80.0	
568	0 011	100.0	
569	0 049	100.0	
570	0 056	100.0	
571	0 012	94.0	33
572	0 012	100.0	
573	0 012	100.0	57
574	0 012	100.0	36
575	0 013	96.0	
576	0 013	99.5	
577	0 020	100.0	
578	0 017	100.0	29
579	0 014	97.5	
580	0 014	100.0	
581	0 014	98.0	
582	0 014	100.0	
583	0 019	100.0	
584	0 016	98.0	
585	0 014	95.5	
586	0 015	100.0	
587	0 014	93.5	
588	0 009	100.0	
589	0 015	100.0	34
590	0 015	100.0	43

591	0 016	100.0	
592	0 016	99.5	
593	0 017	89.5	29
594	0 018	100.0	
595	0 019	94.0	36
596	0 021	98.5	19
597	0 021	95.5	
598	0 021	100.0	
599	0 023	90.0	
600	0 028	96.9	
601	0 073	100.0	
602	0 023	91.5	
603	0 025	89.5	
604	0 025	93.5	
605	0 025	98.0	
606	0 027	98.0	
607	0 005	100.0	32
608	0 022	100.0	
609	0 028	99.0	
610	0 011	100.0	
611	0 017	90.0	
612	0 029	100.0	
613	0 033	95.5	
614	0 036	94.5	
615	0 053	99.3	

616	0 037	90.5	
617	0 096	98.0	
618	0 039	99.0	30
619	0 040	88.6	
620	0 047	100.0	
621	0 010	100.0	44
622	0 043	93.0	
623	0 067	97.0	
624	0 140	96.5	
625	0 043	100.0	
626	0 044	93.5	
627	0 140	83.5	
628	0 032	89.5	
629	0 044	100.0	
630	0 048	100.0	
631	0 049	86.0	23
632	0 049	100.0	
633	0 052	93.8	
634	0 054	100.0	48
635	0 059	100.0	
636	0 060	98.1	
637	0 060	93.0	
638	0 063	100.0	
639	0 068	96.5	25
640	0 069	91.3	

641	0 071	100.0	
642	0 072	100.0	
643	0 073	92.0	
644	0 074	85.0	
645	0 074	83.0	
646	0 074	100.0	30
647	0 077	92.0	
648	0 081	96.5	49
649	0 083	94.0	
650	0 083	100.0	
651	0 086	95.0	
652	0 089	80.0	
653	0 089	86.5	
654	0 093	84.0	
655	0 097	98.0	
656	0 100	91.5	
657	0 100	85.3	
658	0 006	100.0	
659	0 081	98.0	
660	0 102	84.5	
661	0 048	95.5	
662	0 038	100.0	
663	0 030	90.5	
664	0 100	98.0	
665	0 073	92.5	

666	0 022	100.0	60
667	3 850	100.0	
668	0 089	100.0	
669	0 106	84.9	
670	1 450	66.5	
671	0 100	94.0	

## В-2. Функциональный тест высвобождения $Ca^{2+}$ с помощью M2-Gα16-клеток репортерных генов

Потенциально агонистическое, как и позитивно аллостерическое действие испытуемых веществ на M2-рецептор можно определить с помощью функционального теста высвобождения  $Ca^{2+}$ . Активация M2-рецептора с помощью связывания ортостерического агониста (ацетилхолина) или других веществ с агонистическим эффектом приводит к изменению конформации рецептора, которая в эндогенном состоянии приводит к активации Gαi-белка. Однако с помощью связи M2-рецептора с экзогенно экспримируемым промискуитетным Gαq-белком Gα16 наступает активация Gα16-белка после активации M2-рецептора, которая - при помощи последовательного каскада сигнальной трансдукции - обуславливает внутриклеточное высвобождение  $Ca^{2+}$ . Поэтому объем внутриклеточной  $Ca^{2+}$ -мобилизации в этом случае можно рассматривать как размер активирования M2-рецептора.

Испытуемыми клетками служит рекомбинантная CHO-клеточная линия, которая стабильно трансфицируется с кДНК, кодирующей человеческий M2-рецептор, и Gα16-протеин, а также с кДНК, кодирующей митохондриально экспримируемый фотопроtein клитин (mtClytin), (CHO mtClytin Gα16 M2). Определение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ -высвобождения в зависимости от добавления вещества или M2-активации проводят с помощью  $Ca^{2+}$ -чувствительного красителя (Fluo-8) и измерения флуоресценции клеток с использованием FLIPR<sup>ТЕТРА</sup>-Instrumentes (Molecular Devices).

### В-2.1. Анализ агонизма.

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Согласно желаемой испытуемой концентрации вещества растворили в буферном растворе Fluo-8 (состав на 100 мл: разбавили 500 мкл пробенецида, 2 мл бриллиантового черного (20 мг/мл), 440 мкл Fluo-8, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 100 мл CAFTY-раствора Тироде (130 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 20 мМ HEPES, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4)).

Культированные в MEM альфа-среде (заполненной 10% FCS, 2% глутамакс) клетки репортерных генов высевали с 3000 клеток в 30 мкл среды для высевания на 384 углублений в  $\mu$ CLEAR/черных микротитраторных пластинах Грейнера (#781092) и инкубировали в течение 24 ч при 37°C. Среда для высевания состояла из MEM альфа-среды (заполненной 5% FCS, 2% глутамакс). Для соответствующего измерения удалили среду и инкубировали клетки после добавления по 20 мкл буферного раствора Fluo-8 на 384 углублений в течение 1 ч при 37°C в термостате. После добавления по 10 мкл на 384 углублений разбавленных испытуемых веществ провели измерение клеточной флуоресценции в течение 5 мин с 1 сек-инкрементом. Относительный размер максимальной активации M2-рецептора соответствующими испытуемыми веществами рассчитали с помощью нормирования испытательного сигнала на E<sub>max</sub>-концентрацию соответствующего ацетилхолина (3 мкМ) сигнала.

### В-2.2. Определение положительно аллостерического эффекта модулятора.

Чтобы можно было определить положительную кооперативность испытуемых веществ относительно опосредованной ацетилхолином активации M2-рецептора, добавили только эталонный агонист (ацетилхолин) для полного анализа воздействие-доза. Для этого разбавили ацетилхолин, начиная с максимальной финальной концентрации 1 мкМ этапами 1:3.16 последовательно в буферном растворе Fluo-8-. После добавления по 10 мкл раствора агонистов на 384 углублений снова провели измерение клеточной флуоресценции в течение 5 мин с 1 сек-инкрементом. При этом использовали такую же пластину для эссе, как и до этого для анализа M2-агонизма. Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза-эффект в присутствии возрастающей концентрации испытуемого вещества проанализировали с помощью GraphPad PRISM (Allosteric EC<sub>50</sub> shift) и дали количественную оценку (см.в.).

### В-3. Тест на селективность по отношению к человеческим мускариновым рецепторам ацетилхолина.

Потенциально агонистическое действие, как и также позитивно аллостерическое действие испытуемых веществ на другие человеческие мускариновые рецепторы ацетилхолина, можно определить в функциональном тесте высвобождения Ca<sup>2+</sup> (Eurofins; GPCRProfiler® Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors; ca t# HTS600GPCR).

Испытуемыми клетками служат трансфицированные соответствующим рецептором Chem-1- или Chem-4-клеточные линии (ChemiScreen™ M1 Calcium-Optimized FLIPR клеточные линии, Eurofins; M1: HTS044C; ChemiScreen™ оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия человеческого рекомбинантного M2 мускаринового рецептора ацетилхолина, Eurofins; M2: HTS115C; ChemiScreen™ человеческого рекомбинантного M3 мускаринового рецептора ацетилхолина оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия, Eurofins; M3: HTS116C; ChemiScreen™ человеческого рекомбинантного M4 мускаринового рецептора ацетилхолина оптимизированная кальцием стабильная клеточная линия, Eurofins; M4: HTS117C; ChemiScreen™ M5 оптимизированная кальцием FLIPR клеточная линия, Eurofins; M5: HTS075C). Испытания веществ проводили с помощью инструмента FLIPR<sup>TETPA</sup> Molecular Devices).

### В-3.1. Анализ агонизма.

Чтобы определить потенциальный агонистический эффект испытуемых веществ, добавляют соответствующие испытуемые вещества с конечной испытуемой концентрацией 10 мкМ или 1 мкМ. Ca<sup>2+</sup>-высвобождение или клеточную флуоресценцию измерили через 180 с. В качестве позитивного контроля нормирования эффектов веществ на активацию рецептора использовали значение E<sub>max</sub> соответствующей концентрации ацетилхолина.

После окончания опыта агонизма пластину для испытаний (микропланшет) инкубировали при 25°C в течение 7 мин. После периода инкубации инициализировали положительно аллостерический анализ модулятора.

### В-3.2. Аллостерический анализ модулятора.

Для исследования позитивно или негативно аллостерического воздействия испытуемых веществ на другие мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, а также самого рецептора M2 каждую концентрацию веществ комбинируют с кривой воздействие-ацетилхолин-доза-эффект 8 этапами. После добавление раствора агонистов снова провели измерение клеточной флуоресценции в течение 180 с. Сдвиг кривой воздействие-ацетилхолин-доза-эффект (максимальный сдвиг EC<sub>50</sub>-значения ацетилхолина) проанализировали с помощью GraphPad PRISM (сигмоидальная кривая доза-эффект (переменная крутизна) - EC<sub>50</sub>) и дали количественную оценку. Затем образовали коэффициенты аллостерического сдвига для рецептора M2 и M4-рецептора, которые со своей стороны являются величиной для соответствующей селективности

В табл. 25 и 26 представлены установленные для индивидуальных примеров выполнения коэффициенты на основании выбранных молекул из этого анализа.

Таблица 25

Прим.№	EC <sub>50</sub> ACh M2 [nM]	EC <sub>50</sub> ACh M4 [nM]	Концентрация [мкМ]	Сдвиг EC <sub>50</sub> M2	Сдвиг EC <sub>50</sub> M4	Селективность (сдвиг EC <sub>50</sub> M2 / Сдвиг EC <sub>50</sub> M4)
ссыл. (LY2119620)	440	100	10	46	56	0.8
ссыл. (LY2119620)	440	100	1	24	83	0.3
175	440	100	10	76	0.9	83
175	440	100	1	21	0.7	29
323	323	110	10	40	0.9	44
323	350	110	1	48	0.9	52
590	350	110	10	39	1.2	33
590	350	110	1	7	1.1	7

Из табл. 25 особенно заметно, что селективность ранее обсуждаемой молекулы LY2119620 явно склоняется в пользу M4, в то время как селективность молекулы согласно изобретению является сбалансированной или находится на стороне M2.

Таблица 26

Прим.№	EC <sub>50</sub> ACh M2 [nM]	EC <sub>50</sub> ACh M4 [nM]	Концентрация [мкМ]	Сдвиг EC <sub>50</sub> M2	Сдвиг EC <sub>50</sub> M1	Селективность (Сдвиг EC <sub>50</sub> M2 / Сдвиг EC <sub>50</sub> M1)
ссыл. (LY2119620)	18	100	10	46	11	4
175	18	100	10	76	0.3	287
323	18	100	10	40	1.3	31
590	18	100	10	39	1.3	30

Из табл. 26 очевидно, что молекулы согласно изобретению обнаруживают селективность по отношению к M2 намного больше по сравнению с M1, чем ранее обсуждаемая молекула LY2119620.

#### В-4. Испытание in vitro M2 PAM Gi/

Для характеристики испытуемых веществ на позитивно аллостерическую модуляцию человеческого рецептора M2 измерили индуцированную карбахолом ингибицию подъема cAMP с помощью форсколина в рекомбинантно экспримируемых рецептором M2 CHO-клетках, которые дополнительно экспримируют ген люциферазы под контролем cAMP чувствительного элемента (CRE): 3000 клеток в 25 мкл полной среды (DMEM F12 PAN среда, 10% FCS, 1.35 мМ Na-пируват, 20 мМ Hepes, 4 мМ глутамакса, 2% бикарбоната натрия, 1% Pen/Strep, 1% 100× второстепенных аминокислот) высевали в отверстия 384-микротитровочного планшета (Greiner, TC Platte, черный с прозрачным дном) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. Перед измерением среду заменили 30 мкл среды для измерения (Optimem) и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 10 мин. Испытуемое вещество предварительно подготовили в ДМСО в различных концентрациях (начальная концентрация 10 мМ, фактор разбавления 3.16) в виде кривой доза-воздействие и разбавили 1:50 с не содержащим кальций раствором Тироде, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 0.01% BSA. 10 мкл разбавленного раствора вещества добавили к клеткам и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 10 мин. Рецептор M2 активировали добавлением 10 мкл карбахола в различных концентрациях в не содержащем кальций растворе Тироде, 2 мМ CaCl<sub>2</sub> и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 мин. Аденилциклазу активировали добавлением 10 мкл 1 мкМ (окончательная концентрация) форсколина в не содержащем кальций растворе Тироде, 2 мМ CaCl<sub>2</sub> и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 5 ч. После удаления клеточной жидкой фракции и добавления 20 мкл буферного раствора Luci/Triton (1:1) определили люминесценцию в люминометре в течение 60 с.

Не содержащий кальций раствор Тирод: 130 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 20 мМ HEPES, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 4.8 мМ NaHCO<sub>3</sub>, pH 7.4.

Буферный раствор Luci/Triton (1:1): буферный раствор Luci (20 мМ трицина, pH 7.8, 2,67 мМ сульфата магния, 0.1 мМ EDTA, 4 мМ DTT, 270 мкМ коэнзима А, 470 мкМ D-люциферина, 530 мкМ ATP) 1:1 смешали с буферным раствором Triton (25 мМ Tris водн. соляной кислоты, pH 7.8, 25 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 мМ дитиотреитола, 3% Triton X-100, 10% глицерин).

Значение EC<sub>50</sub> определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

В-5. Конкурентный тест связывания человеческих M2- и M4-рецепторов.

Прямое связывание испытуемых веществ с M2-рецептором, а также усиление связывания (увеличение сродства) природного агониста ацетилхолина с M2-рецептором в присутствии испытуемых веществ (позитивно аллостерический эффект) определили с помощью основанного на FRET анализа связывания (HTRF Tag-lite® анализ связывания, Cisbio). Для контроля селективности аналогично исследовали связывание испытуемых веществ со структурно родственного M4-рецептора. Анализ HTRF Tag-lite® - это гомогенный анализ связывания и основывается на конкурентном связывании флуоресцентного лиганда (зонда) и немаркированного испытуемого вещества с рецептором, который экспримируется на живых клетках. Происходит дериватизация рецептора с его стороны с флуоресцентным красителем донором (криплатом тербия), таким образом, после активации красителя донора возникает FRET-сигнал между рецептором и зондом (акцептором), если зонд связан с рецептором. В качестве зонда акцептора использовали производное телензепина, который сопряжен с флуоресцентным красителем HTRF (красный лиганд; L0040RED). Поэтому зонд связан в сохраненном ортостерическом месте соединения как M2-, так и M4-рецептора. Аллостерическое место соединения M2-рецептора охарактеризовали с помощью рентгеновской кристаллографии и сразу постулировали над ортостерическим карманом соединения (Kruse et al., Nature, 2013, 504, 101-106). Поэтому как соединение немаркированных ортостерических агонистов (ацетилхолина) с ортостерическим местом соединения, так и соединение аллостерических модуляторов (испытуемых веществ) с аллостерическим местом соединения приводят к зависимому от концентрации конкурентному вытеснению зонда и, таким образом, к уменьшению основанного на FRET флуоресцентного сигнала.

Все испытания связывания проводили на белой 384-микротитровочной пластине (малогобаритной пластине) в общем объемом 20 мкл. Измерения HTRF проводили с помощью инструмента PHERAstar (BMG Labtech). Для испытания соединения мускаринового M2- или M4 рецептора использовали SNAPed-M2-экспримирующие клетки (C1TT1 M2) или SNAPed-M4-экспримирующие клетки (C1TT1 M4), которые маркировали донором фторофор (Lumi4Tb; CELLCUST). Клетки инкубировали с зондом акцептора в Tag-lite связующем буферном растворе (LABMED) в присутствии испытуемого вещества или ацетилхолина. Затем измерили сигнал флуоресценции при длине волны 665 и 620 нм и определили коэффициент HTRF (сигнал при 665 нм/сигнал при 620 нм). Определили относительный специфический сигнал с помощью вычитания коэффициента HTRF негативного контроля (только буферный раствор Tag-lite без зонда).

В-5.1. Связывание испытуемых веществ.

Для определения связывания испытуемых веществ с M2- или M4-рецептором в присутствии ортостерического агониста провели анализ доза-эффект испытуемых веществ в конкурентном формате анализа связывания M2-Tag-lite® или M4-Tag-lite®. Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа доза-эффект этапами для 1:3.16 в ДМСО. Максимальная концентрация испытуемых веществ соответствует 10 мкМ. Молярную концентрацию испытуемого вещества, которое способствует полумаксимальному уменьшению сигнала HTRF относительно максимального и оставшегося сигнала HTRF при более высокой концентрации веществ (EC<sub>50</sub>-значение связывания), определили с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект). Одновременно определили силу эффекта конкуренции с помощью расчета максимального принятия специфического сигнала HTRF при более высоких концентрациях вещества (% макс, конкуренция).

В-5.2. Связывание испытуемых веществ в аллостерическом модусе.

Для исследования аллостерической модуляции рецептора M2 с помощью испытуемых соединений, во-первых, провели анализ доза-эффект испытуемых веществ в конкурентном формате анализа связывания M2-Tag-lite®- или M4-Tag-lite® в присутствии соответствующей значению EC<sub>20</sub> концентрации ацетилхолина, которую определили во время отдельного анализа воздействие-ацетилхолин-доза-эффект 11 этапами (3 мкМ). Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и последовательно разбавили для анализа воздействие-доза-эффект 10 этапами для 1:3.16 в ДМСО. Максимальная концентрация испытуемых веществ соответствует 10 мкМ. Молярную концентрацию испытуемого вещества, которое способствует полумаксимальному уменьшению сигнала HTRF относительно максимального и оставшегося сигнала HTRF при более высокой концентрации веществ в присутствии соответствующей значению EC<sub>20</sub> концентрации ацетилхолина (EC<sub>50</sub>-значение связывания) определили с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект). Одновременно определили силу эффекта конкуренции с помощью расчета максимального принятия специфического сигнала HTRF при более высоких концентрациях ве-

щества (% макс, конкуренция).

Для исследования усиления связывания ацетилхолина с M2- или M4-рецептора, во-вторых, дополнительно провели анализ ацетилхолина воздействие-доза-эффект 11 этапами в конкурентном формате анализа связывания M2-Tag-lite®- или M4-Tag-lite® в присутствии 1 или 10 мкМ испытуемого вещества. Сдвиг кривой ацетилхолин-доза-эффект (максимальный сдвиг значения EC<sub>50</sub> ацетилхолина) проанализировали с помощью GraphPad PRISM (реакция доза-эффект) и дали количественную оценку.

В-6. Тест связывания радиолиганд для человеческих M2-рецепторов.

Аллостерический механизм действия испытуемых веществ можно более подробно исследовать с помощью теста связывания различных радиолигандов и дать количественную оценку. Связывание аллостера с аллостерическим местом связывания M2-рецептора в случае положительной кооперативности ведет к повышению сродства связывания ортостерического лиганда для M2-рецептора. Повышение сродства связывания ортостерического лиганда аллостером в третичном комплексе, состоящем из ортостера, аллостера и M2-рецептора, снова возвращает к модуляции кинетики связывания ортостера. При этом аллостер может изменять скорость ассоциации и/или диссоциации ортостера на M2-рецепторе. При этом уменьшение скорости диссоциации отражает стабилизацию третичного комплекса и поэтому также сопровождается понижением константы диссоциации ортостерического лиганда в условиях равновесия (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2<sup>nd</sup> ed.; Kostenis and Mohr, Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(8), 280-283).

В-6.1. Тест связывания радиолиганд в условиях равновесия.

Для проверки и количественной оценки воздействия испытуемых веществ на сродство связывания ортостерического агониста для M2-рецептора можно проводить тест связывания радиолигандов в условиях равновесия. При этом определяют связывание радиоактивно маркированного агониста M2-рецептора <sup>3</sup>H-оксотреморин-М с M2-рецептором для различных концентраций <sup>3</sup>H-оксотреморин-М в связующем равновесии (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115.). Основываясь на удельном количестве радиоактивного агониста, связанном с сM2-рецептором, в зависимости от концентрации агониста (представленной графически в виде так называемой изотермы Ленгмюра), во-первых, можно тогда рассчитать константу диссоциации равновесия K<sub>d</sub> агониста в виде количественной меры его сродства связывания для M2-рецептора, а также, во-вторых, концентрацию или количество специфических мест связывания радиолиганда (агониста) V<sub>max</sub> в отсутствие или в присутствии различных концентраций испытуемых веществ (положительных аллостерических модуляторов) (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237).

Анализ связывания радиолигандов для рецептора M2 (Euroscreen, FAST-0261B) провели с помощью <sup>3</sup>H-маркированного оксотреморина-М (NET671) в качестве агониста. Связывание агониста с M2-рецептором провели на 96-микротитровочной пластине (Master Block, Greiner, 786201) в связующем буферном растворе (буферный раствор натрия/калия-фосфата, pH 7,4) в трипликате. Для этого на композицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с различными концентрациями радиоактивного агониста (0,2-100 нМ) отдельно или в присутствии 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связующего буферного раствора отдельно общим объемом 0,1 мл в течение 60 мин при 37°C. Неспецифическое соединение <sup>3</sup>H-маркированного оксотреморина-М с мембраной определили с помощью соинкубации с N-Ме-скополамином (NMS), ортостерическим антагонистом M2-рецептора, с 200-кратным избытком. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором полиэтиленimina (PEI-), в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрия/калий-фосфата, pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCount<sup>TM</sup>-(1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

K<sub>d</sub>-значение, а также V<sub>max</sub>-значение <sup>3</sup>H-оксотреморина-М для рецептора M2 определили с помощью "one-site" специфической модели связывания (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115).

В-6.2. Конкурентный тест связывания радиолигандов в условиях равновесия.

Далее для проверки и количественной оценки воздействия испытуемых веществ на сродство связывания ортостерического агониста для M2-рецептора можно дополнительно проводить конкурентный тест связывания радиолигандов в условиях равновесия. При этом определили связывание антигонистического радиолиганда <sup>3</sup>H-N-Ме-скополамином (<sup>3</sup>H-NMS) с M2-рецептором в отсутствие или в присутствии различных концентраций нерадиоактивно маркированного агониста оксотреморин-М (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115; Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123). Радиоактивно маркированный зонд (антигонист) и немаркированный агонист конкурируют за связывание с ортостерическим

местом соединения M2-рецептора. Поэтому способность радиоактивно маркированного зонда к вытеснению служит критерием сродства связывания агониста для рецептора и ей может быть дана количественная оценка с применением уравнения Ченга-Прусоффа в качестве константы ингибитора равновесия ( $K_i$ -значение) (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22(23), 3099-3108). Для дальнейшего исследования аллостерического эффекта испытуемых веществ определили их влияние на  $K_i$ -значение оксотреморина-М.

Анализ соединения ингибирования антагонистов для M2-рецептора (Euroscreen, FAST-0261B) провели на 96 микротитровочном планшете (Master Block, Greiner, 786201) в связующем буферном растворе (50 мМ трис-буферный раствор pH 7.4, 1 мМ EDTA, 10 мкг/мл сапонины) с  $^3\text{H}$ -NMS в качестве антагонистов рецептора M2. Для установления равновесия соединения на композицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с определенной концентрацией радиоактивно маркированного антагониста (0,5 нМ) отдельно или в присутствии различных концентраций немаркированных агонистов (оксотреморин-М; 0,001 нМ - 1 мМ) с или без 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связующего буферного раствора отдельно общим объемом 0,1 мл в течение 2 ч при 25°C. Неспецифическое соединение  $^3\text{H}$ -маркированного NMS с мембраной определили с помощью соинкубации с не радиоактивно маркированным ацетилхолином, с 200-кратным избытком. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором PEI, в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрий/калий-фосфата, pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCount™-(1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

$K_i$ -значению дали количественную оценку в отсутствие или в присутствии испытуемого вещества с применением уравнения Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22(23), 3099-3108). При этом установили  $\text{IC}_{50}$ -значение веществ согласно одному из четырех параметров, содержащихся в логическом уравнении, и определили  $K_d$ -значение NMS в тесте связывания радиолиганд в условиях равновесия (Schober et al., *Mol. Pharmacol.* 2014, 86, 116-123.).

#### В-6.3. Кинетический тест связывания радиолиганд.

С помощью кинетического теста связывания радиолиганд можно исследовать кинетику диссоциации радиоактивно маркированного агониста  $^3\text{H}$ -оксотреморина-М для M2-рецептора в присутствии или отсутствии испытуемого вещества. С помощью этого можно определить влияние аллостерической активности испытуемых веществ на константу диссоциации ( $k_{\text{off}}$ -скорость) M2-агониста и далее охарактеризовать таким образом механизм аллостерии испытуемых веществ (Lazareno, *Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology*, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2<sup>nd</sup> ed.; Schrage et al.).

Анализ связывания диссоциации радиолиганда для рецептора M2 (Euroscreen, FAST-0261B) провели с помощью  $^3\text{H}$ -маркированного оксотреморина-М (NET671) в качестве агониста. Реакцию связывания провели в связующем буферном растворе (буферный раствор натрий/калий-фосфата, pH 7,4) на 96-микротитровочном планшете (Master Block, Greiner, 786201). Для этого на композицию инкубируют M2-мембранные экстракты (20 мкг протеина/96 ячеек) с определенной концентрацией радиоактивного агониста (9,65 нМ) отдельно или в присутствии 1 или 10 мкМ испытуемого вещества или связующего буферного раствора отдельно в течение 60 мин при 37°C. Затем добавили NMS в 200-кратном избытке в различные моменты времени (один момент времени на композицию) и инкубировали композиции общим объемом 0,1 мл при 37°C. Затем отфильтровали образцы до остановки реакции связывания через GF/C фильтр (Perkin Elmer, 6005174), который предварительно смочили 0,5%-ным раствором PEI, в течение 2 ч при комнатной температуре. Фильтр шесть раз промыли по 0,5 мл ледяного промывочного буферного раствора (10 мМ буферного раствора натрий/калий-фосфата, pH 7.4) и затем добавили по 50 мкл Microscint 20 сцинтилляционного раствора (Packard) на композицию. Затем образцы инкубировали в течение 15 мин на орбитальном шейкере, пока не произвели определение радиоактивности с помощью прибора TopCount™ (1 мин/об).

Испытуемые вещества растворили в ДМСО с концентрацией 10 мМ и затем разбавили соответственно окончательной испытуемой концентрации в ДМСО, чтобы получить 100-кратное разбавление применяемого раствора ДМСО в связующем буферном растворе.

$k_{\text{off}}$ -значение определили с помощью "one phase" экспоненциальной модели распада диссоциации (Hulme and Trevethick, *Brit. J. Pharmacol.* 2010, 161, 1219-1237; Kostenis and Mohr, *Trends Pharmacol. Sci.* 1996, 17(8), 280-283).

В-7. Действие испытуемых веществ на ацетилхолин-опосредованные GIRK1/4-потоки каналов в первичных предсердных кардиомиоцитах крыс.

Тестирование веществ проводят согласно описанному в литературе протоколу метода локальной фиксации потенциала для электро-физиологического измерения ацетилхолин-индуцированных GIRK1/4-мембранных потоков в естественных предсердных миоцитах крыс (см., например, Beckmann and Rinne et al., G protein-Activated (GIRK) Current in Rat Ventricular Myocytes is Masked by Constitutive Inward Rectifier Current (IK1), Cell Physiol Biochem 2008;21:259-268).

Сначала определили кривую ацетилхолин-воздействие-доза в присутствии испытуемого вещества (ДМСО-контроль) для GIRK1/4-активности с помощью перфундирования тестовых растворов с повышением концентрации ацетилхолина и измерения образовавшихся мембранных потоков. Измерение обратных потоков или изменение мембранных потоков для добавленной концентрации ACh при этом составило примерно 10-20 с. После применения максимальной концентрации ACh внутри ряда DWK проводят перфузию раствора атропином (10 мкМ) в сопровождении промывки раствора веществ для обеспечения M2-селективности и реверсивности M2-активирования. Соответственно записали изменения мембранных потоков. При этом для каждой концентрации ацетилхолина нормировали соответственный измеряемый поток с максимальным, индуцированным ацетилхолином, мембранным потоком ( $I_{I_{max}}$ ). При этом кривая ацетилхолин-воздействие-доза содержит пять различных концентраций (1, 10, 100 нМ, 1, 10 мкМ). Значение  $EC_{50}$  определили с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла).

Для определения аллостерического эффекта испытуемых веществ на рецептор M2 определили кривую ацетилхолин-воздействие-доза для GIRK1/4-мембранного потока в присутствии постоянной концентрации соответствующего испытуемого вещества (например, 1 мкМ). Для этого после преинкубации клетки испытуемым веществом примерно в течение 20 с и измерения мембранных потоков, перфундировали испытуемое вещество, которое имело такую же концентрацию веществ и определенные концентрации ACh, примерно в течение 10-20 с и измерили мембранные потоки. После применения максимальной концентрации ацетилхолина внутри ряда измерений снова проводят перфузию раствора атропином (10 мкМ), чтобы контролировать M2-селективность эффекта веществ. Аналогично определяют значение  $EC_{50}$  в присутствии испытуемого вещества с помощью функции 4-параметра-логистика (функция Хилла) (см. выше).

Сдвиг кривой ацетилхолин-воздействие-доза определили и дали ему количественную оценку с помощью изменения  $EC_{50}$ -значения для ацетилхолина в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества.

В-8. Действия испытуемых веществ на изолированное перфундированное сердце крыс.

Самцов крыс Вистар (вид: HsdCpb:WU) весом тела 200-250 г наркотизировали с помощью Narcoren (100 мг/кг). После вскрытия грудной клетки сердце препарируют, вырезают и с помощью канюлирования аорты присоединяют к аппаратуре Langendorff. Сердце обратно перфундируют буферным раствором Кребса-Хенселейта (насыщенным газами на 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ , pH 7,4, 35°C) со следующим составом в ммоль/л: NaCl - 118; KCl - 3;  $NaHCO_3$  - 22;  $KH_2PO_4$  - 1,2; сульфат магния - 1,2;  $CaCl_2$  - 1,8; глюкоза - 10; пируват Na - 2 с 9 мл/мин постоянным потоком. Для получения силы сокращений сердца через отверстие в левом ушке предсердия вводят закрепленный на РЕ-жгуте, заполненный водой баллон из тонкой синтетической пленки в левый желудочек. Баллон был связан с датчиком давления. Установили давление в конце диастолы 5-10 мГц с помощью объема баллона. Данные усиливают с помощью мостового усилителя и регистрируют на компьютере с помощью ПО LabChart Software (ADInstruments).

Для исследования аллостерического воздействия испытуемых веществ перфундировали сердца с добавлением 300 нмоль/л испытуемого вещества. Через 15 мин добавляют карбахол кумулятивно с возрастающей концентрацией перфузионного раствора. Вытекающее из этого понижение частоты сердечных сокращений сравнили как кривую воздействие-доза с действием на сердца, которые обрабатывали растворителем вместо испытуемого вещества. Сдвиг кривой карбахол-воздействие-доза проанализировали с помощью GraphPad PRISM (сигмоидальной функции доза-отклик) и дали количественную оценку.

В-9. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений у наркотизированных крыс.

Самцов крыс вида (WI) WU Bg, заводчик Charles River, первоначально усыпили с помощью наркоза 4-5%-ной ингаляцией изофлурана примерно в течение 3 мин. Затем провели ингаляцию поддерживающим наркозом 1,5%-ным изофлураном. Для этого зафиксировали наркотизированных животных на спине на операционном столе с подогревом. Глубину наркоза проверили с помощью визуального контроля и промежуточных рефлексов Бабинского.

Для применения испытуемого вещества предоставили внутривенный доступ к яремной вене. Затем сделали кожный разрез в продольном направлении от краниальной до каудальной точки и отделили как шейную мускулатуру, так и слюнную железу. Представили правую общую сонную артерию и как проксимально, так и дистально наложили жгуты. С помощью микроинструментария ввели T1P-катетер (1.2F) в сосуд для измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Сначала регистрировали оба параметра в течение 10 мин в базальном состоянии без добавления вещества. Исследуемые вещества растворили в подходящей смеси растворителей и затем вводили в различных дозировках соответственно каждой группе животных через яремную вену с помощью инфузион-



ного насоса в течение 5 мин. Группа, получающая растворитель, считалась контрольной в одинаковых условиях проведения испытаний. Регистрацию артериального давления, а также частоту сердечных сокращений проводили в течение 20 мин с одновременным введением вещества. Данные регистрировали с помощью PowerLab-System (ADInstruments) и давали им оценку с помощью Programm LabChart (ADInstruments).

В табл. 27 для индивидуальных примеров выполнения указаны установленное таким образом процентное уменьшение частоты сердечных сокращений (частично в виде средних величин из нескольких независимых отдельных определений).

Таблица 27

Прим.№	Снижение частоты сердечных сокращений [%]
28	9
174	7
175	6
189	7
201	6
212	11
213	14
271	8
275	9
284	11
296	11
297	10
323	13
325	13
330	9
332	11
342	10
349	14
370	12
386	13
400	11
404	9
407	13
414	16
511	10
520	15
523	15
530	13
541	14
550	13
590	13

В-10. Радиотелеметрическое измерение кровяного давления и частоты сердечных сокращений на бодрствующих крысах.

Для описанного далее измерения на бодрствующих крысах применяли имеющуюся в продаже телеметрическую систему фирмы Data Sciences International DSI, США. Система состоит из трех основных компонентов: (1) имплантируемый передатчик (PhysioTel® телеметрический трансмиттер); (2) приемник (PhysioTel® ресивер), которые соединены с помощью мультиплексора (DSI матрица обмена данными) с (3) компьютером для сбора данных. Телеметрическое устройство делает возможным непрерывным сбор сведений о кровяном давлении, частоте сердечных сокращений и телодвижениях на бодрствующих животных в их обычной среде обитания.

Провели исследования на взрослых самках крыс (линии Wistar Unilever/WU или спонтанно гипертензивные крысы/SHR) весом тела >200 г. Подопытных животных содержали отдельно с имплантированным передатчиком в клетках из материала Makrolon® типа III. Они имеют доступ к обычному корму и воде. Ритм день/ночь в исследовательской лаборатории установили с помощью смены освещения помещения.

Имплантация передатчика.

Используемые телеметрические передатчики (например, PA-C40, HD-S10, DSI) имплантировали испытуемым животным по меньшей мере за 14 дней до начала первого эксперимента в асептических условиях хирургическим путем. Для имплантации бодрствующих животных усыпили с помощью наркоза изофлураном (IsoFlo®, Abbott, введение 5%, содержание 2%), побрили им брюшко и продезинфицировали. После вскрытия брюшной полости вдоль белой линии (Linea alba) вставляли наполненный жидкостью измерительный катетер системы выше бифуркации краниально в нисходящую аорту и закрепляли клеем для ткани (Vetbond™, 3M). Корпус передатчика внутрибрюшинно фиксируют на мускулатуре брюшной стенки и закрывают рану слоями. После операции для профилактики инфекций ввели антибиотик (Урсоциклин® 10%, 60 мг/кг подкожно, 0.06 мл/100 г веса тела, ООО Serumwerk Bernburg (Бернбург), Германия), а также анальгетик (Римадил®, 4 мг/кг подкожно, Pfizer, Германия).

Вещества и растворы.

Если не указано иного, то тестируемые вещества давали соответственно каждой группе животных (M= 6) орально. Соответственно применяемому объему 2 мл/кг массы тела тестируемые вещества растворяли в подходящей смеси растворителей. Группа животных, которую лечат с применением растворителей, называется контрольная.

Ход испытания:

Измерительное телеметрическое устройство было расположено для 24 животных. К каждой подготовленной крысе, живущей в устройстве, относится соответственно своя приемная антенна (RPC-1 ресивер 1010, DSI). Имплантированные передатчики активировались встроенным снаружи выключателем возбуждения и переключались на передачу при предварительной оценке процесса эксперимента. Излучаемые сигналы можно фиксировать онлайн с помощью системы для сбора данных (Dataquest™ A.R.T. для Windows, DSI или Ропетан, DSI) и обрабатывать соответствующим образом. В обычном ходе эксперимента длительность измерения составляет 10 с: (1) систолическое кровяное давление СКД (SBP), (2) диастолическое кровяное давление ДКД (DBP), (3) среднее артериальное давление САД (MAP), (4) частоту сердечных сокращений ЧСС (HR) и (5) активность (ACT). Эти параметры измерили через 24 после применения. Регистрацию результатов измерений, управляемую компьютером, повторяли через 5 мин. Исходные файлы, принимаемые в качестве абсолютного значения, исправили в диаграмме в соответствии реальным измеренным барометрическим давлением (монитором обращений давления окружающей среды; APR-1, DSI).

Анализ.

После окончания испытания исходные файлы сортируют анализирующим ПО (Dataquest™ A.R.T. 4.1 Analysis или Ропетан, DSI). В качестве нулевого значения принимали момент времени 2 ч перед применением вещества. Данные в течение предварительно установленного времени округлили с помощью определения среднего значения (30 мин-среднее значение).

В-11. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений у анестезированных собак.

Метисов самцов и самок собак (Mongrels, Marshall BioResources, США) с весом 20 - 30 кг обезболили пентобарбиталом (30 мг/кг внутривенно, Narcoren®, Merial, Германия). Панкурония хлорид (Пансунроний-Actavis®, Actavis, Германия, 1 мг/животное внутривенно) при этом дополнительно служит мышечным релаксантом. Собак интубируют и поддерживают дыхание смесью кислорода-воздуха (40/60%, примерно 5-6 л/мин). Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата для искусственного дыхания фирмы GE Healthcare (Avance), который одновременно служил прибором контроля наркоза (CO<sub>2</sub>-анализатор). Наркоз подают вертикально при постоянном вливании пентобарбитала (50 мкг/кг/мин); анальгетическим средством служит фентанил (10 мкг/кг/ч). Альтернативой пентобарбиталу является использование изофлурана (1-2 об.%).

У собак использовали следующие инструменты:

катетер в мочевом пузыре для опорожнения мочевого пузыря или для измерения потока мочи ЕКГ-отведение конечностей (для измерения ЭКГ);

введение наполненной NaCl Fluidmedic-PE-300 мягкой трубки в бедренную артерию. Она связана с датчиком давления (Braun Melsungen, Melsungen, Германия) для измерения системного кровяного давления;

введение наполненного NaCl венозного катетера (Vygon, Германия) в бедренную вену для вливания испытуемых веществ или взятия крови на анализ;

введение катетера типа Millar (типа 350 PC, фирмы Millar Instruments, Хьюстон, США) через левое предсердие или через объединенный в A. carotis шлюз для измерения сердечной гемодинамики;

введение катетера Swan-Ganz (CCOmbo 7.5F, фирмы Edwards, Ирвин, США) через V. jugularis в A. pulmonalis для измерения минутного объема сердца, насыщения кислородом, легочно-артериального давления и центрального венозного давления;

установка ультразвукового зонда для измерения потока (Transsonic Systems, Ithaca, США) в нисходящую аорту для измерения потока аорты;

установка ультразвукового зонда для измерения потока (Transsonic Systems, Ithaca, США) в левую коронарную артерию для измерения коронарного потока

установка периферического венозного катетера в Venae cephalicae для вливания пентобарбитала, замещения жидкости и для взятия крови на анализ (для определения уровня вещества в плазме или других клинических значений крови);

установка периферического венозного катетера в Venae saphenae для вливания пентобарбитала и для применения вещества

Первичные сигналы усиливают в зависимости от обстоятельств (усилитель Gould, фирмы Gould Instrument Systems, Валли Вью, США или монитор Edwards-Vigilance, фирмы Edwards, Ирвин, США) и затем отправляют для обработки данных в систему Ponemah (DataSciences Inc., Миннеаполис, США). Сигналы непрерывно регистрируются в течение всего опыта, обрабатываются в цифровом виде этим программным обеспечением и берется среднее значение за 30 с.

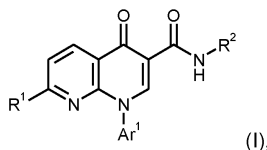
В-12. Действия испытуемых веществ на частоту сердечных сокращений и неустойчивость частоты сердечных сокращений у здоровых бодрствующих собак.

Для характеристики испытуемых веществ относительно их влияния на частоту сердечных сокращений, неустойчивость частоты сердечных сокращений (HRV) и кровяного давления провели телеметрические измерения здоровых самцов собак породы бигль. С применением наркоза изофлураном животным сначала имплантировали телеметрический передатчик (модель L21, фирма Data Sciences International, США). При этом после левосторонней торакотомии установили датчики давления в аорту и в левый желудочек. Затем для регистрации электрокардиограммы (ЕКГ) установили электроды на сердце. Потом животных вернули в помещение для их содержания для заживления ран с применением антибиотиков (Clindamycin, Zoetis, Германия) и анальгетиков (Fentanyl, Janssen, Германия). С помощью антенн, установленных в помещении для животных, передавали сигналы о кровяном давлении и ЭКГ на компьютер с системой сбора данных и представляли их в цифровой форме с помощью ПО для анализа (Ponemah, Data Sciences International, США). Телеметрическое устройство способствовало непрерывному сбору сведений о кровяном давлении и сигналах ЭКГ у бодрствующих животных. Технические детали можно взять из документов фирмы-производителя (Data Sciences International, США).

Испытуемые вещества здоровые собаки принимали орально в виде желатиновых капсул в смеси подходящих растворителей. Группа животных, которую лечат с применением лекарственной основы, называется контрольная. Телеметрическое измерение начали до приема вещества и регистрировали в течение нескольких часов. Графическое представление временных протеканий данных с рассчитанным временным значением осуществляли с помощью GraphPadPrism Software (GraphPad, США). Для анализа HRV использовали данные ЭКГ анализа неустойчивости частоты сердечных сокращений ("frequency-domain"). Для этого применяли R-R-интервалы предоставленных ЕКГ's. Данные, выходящие за рамки ранее определенных диапазонов 0,2-1,5, исключают из анализа. Исключенные данные заменяют значениями, которые были получены с помощью линейной интерполяции. Эти данные конвертируют с помощью сплайн-интерполяции в расположенные на одинаковом расстоянии точки поддержки. Затем для анализа неустойчивости частоты сердечных сокращений данные разделили на 30 с этапов в пакеты длиной 300 с. Для каждого пакета данных принимали в расчет преобразование Фурье. Затем из этого калькулировали результат на три диапазона частот ( $vlf=0.0033-0.04$  1/s;  $lf=0.04-0.15$  1/s;  $hf=0.15-0.51$ /s). Для характеристики испытуемого вещества использовали общую производительность (сумму всех трех диапазонов частот) для HRV-анализа.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



в которой  $R^1$  означает  $NR^4R^5$ ,

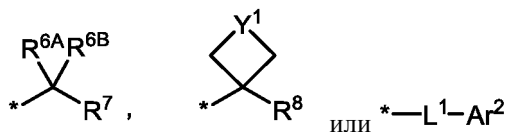
где  $R^4$  означает водород, метил,  $(C_2-C_4)$ алкил или  $(C_3-C_6)$ циклоалкил, причем  $(C_2-C_4)$ алкил может быть замещен гидроксигруппой или до трех раз фтором;

$R^5$  означает  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_3-C_6)$ циклоалкил или  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонил, причем  $(C_1-C_6)$ алкил и  $(C_3-C_6)$ циклоалкил могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, метилом, дифторметилом, трифторметилом, гидроксигруппой, гидроксикарбонилгруппой, оксогруппой, метокси, дифторметокси, трифторметокси, циано и, кроме того, до четырех раз фтором; или

$R^4$  и  $R^5$  образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный или частично ненасыщенный 3-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных, одинаковых или различных гетероатома из ряда N, O, S, SO и/или  $SO_2$  в качестве кольцевого члена,

причем 3-6-членный моноциклический и 6-10-членный бициклический гетероцикл могут быть замещены соответственно 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы  $(C_1-C_4)$ алкила, дифторметила, трифторметила, гидроксигруппы, гидроксикарбонилгруппы, оксогруппы,  $(C_1-C_3)$ алкокси, дифторметокси, трифторметокси, циано,  $(C_1-C_3)$ алкоксикарбонилгруппы, аминокарбонилгруппы, моно- $(C_1-C_3)$ -алкиламинокарбонилгруппы,  $-NHC(=O)R^{22A}$ ,  $-CH_2NHC(=O)R^{22B}$ , и, кроме того, до четырех раз фтором, где  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, гидроксигруппой,  $(C_1-C_3)$ алкокси и до четырех раз фтором,  $R^{22A}$  и  $R^{22B}$  независимо друг от друга означают  $(C_1-C_3)$ алкил или циклопропил;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или  $(C_1-C_4)$ алкил;

$R^{6B}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ алкил, циклопропил, трифторметил, метоксиметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил, циклопропил или циклобутил, причем  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен до пяти раз, а циклопропил и циклобутил до четырех раз фтором;

$Y^1$  означает  $-(CH_2)_k-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$  или  $-CH_2-O-CH_2-$ , где k означает 0, 1, 2 или 3;

$R^8$  означает до пяти раз замещенный фтором  $(C_1-C_2)$ алкил, метил или трифторметоксиметил;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-$ ,

где m означает 0 или 1;

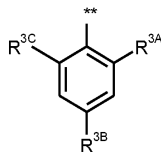
$R^{9A}$  означает водород или метил;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил, пентафторэтил или трифторметоксиметил;

$R^{10A}$  и  $R^{10B}$  независимо друг от друга означают водород или метил;

$Ar^2$  означает фенил, причем фенил может быть замещен от одного до трех раз, одинаково или различно, фтором, хлором,  $(C_1-C_3)$ алкилом, дифторметоксиметилом, трифторметоксиметилом и/или трифторметилом, или означает 5-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл, причем 5-10-членный бициклический или трициклический карбоцикл может быть замещен до трех раз, одинаково или различно,  $(C_1-C_3)$ алкилом, трифторметилом и, кроме того, до четырех раз фтором;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор, хлор или трифторметил;

$R^{3B}$  означает водород или фтор;

$R^{3C}$  означает водород, фтор или хлор,

а также его физиологически приемлемые соли.

2. Соединение формулы (I) по п.1 в которой

$R^1$  означает  $NR^4R^5$ ,

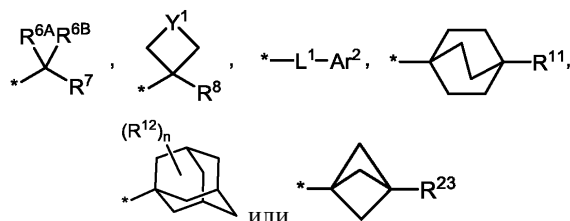
где  $R^4$  означает водород или метил;

$R^5$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил или метилсульфонил, причем  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен до двух раз гидрокси и, кроме того, до трех раз фтором; или

$R^4$  и  $R^5$  образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл, который может содержать один или два дополнительных гетероатома из ряда N, O, S, SO или  $SO_2$  в качестве кольцевого члена,

причем 4-6-членный моноциклический или 6-10-членный бициклический гетероцикл могут быть замещены соответственно 1-5 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы  $(C_1-C_3)$ алкила, диформетила, трифторметила, гидроксиметила, гидроксиэтила, гидрокси, оксо, метокси, диформетокси, трифторметокси, метоксиметила, циано, метоксикарбонила, аминокарбонила, монометиламинокарбонилкси, и, кроме того, до четырех раз фтором;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6A}$  означает водород или метил;

$R^{6B}$  означает водород,  $(C_1-C_4)$ алкил, циклопропил, трифторметил или трифторметоксиметил;

$R^7$  означает  $(C_1-C_4)$ алкил, циклопропил или циклобутил, причем  $(C_1-C_4)$ алкил может быть замещен до пяти раз фтором;

$Y^1$  означает  $-(CH_2)_k-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$  или  $-CH_2-O-CH_2-$ , где k означает 0, 1, 2 или 3;

$R^8$  означает метил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил;

$L^1$  означает связь или группу формулы  $-CR^{9A}R^{9B}-$ ,

где  $R^{9A}$  означает водород или метил;

$R^{9B}$  означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

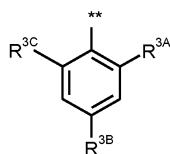
$Ar^2$  означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фтором, хлором, метилом и/или трифторметилом;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{23}$  независимо друг от друга означают водород, фтор, метил, этил или трифторметил;

n означает 1 или 2,

причем, в случае если заместитель  $R^{12}$  соответственно встречается два раза, его значения независимо друг от друга могут быть одинаковыми или различными;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор, хлор или трифторметил;

$R^{3B}$  означает водород или фтор;

$R^{3C}$  означает водород, фтор или хлор,

а также его физиологически приемлемые соли.

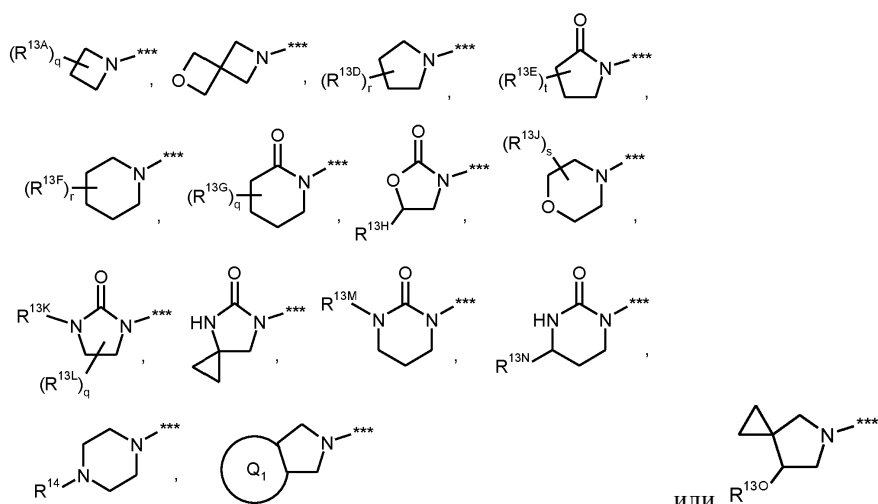
3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, в которой

$R^1$  означает  $NR^4R^5$ ,

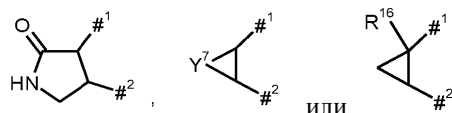
где  $R^4$  означает водород или метил;

$R^5$  означает метил, изопропил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил или 2-гидроксипропил; или

$R^4$  и  $R^5$  вместе означают присоединенный через атом азота 4-6-членный моноциклический или 6-8-членный бициклический гетероцикл формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца;  
кольцо Q<sub>1</sub> означает группу формулы



где #<sup>1</sup> и #<sup>2</sup> указывают место присоединения к С-атомам пирролидинового кольца;

Y<sup>7</sup> означает -CF<sub>2</sub>- или -CHR<sup>15</sup>-, где R<sup>15</sup> означает метоксиметил и R<sup>16</sup> означает гидрокси;

R<sup>13A</sup> означает фтор, гидрокси, гидроксиметил, метил, трифторметил или метокси;

R<sup>13D</sup> означает водород, фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил, метокси или дифторметокси;

R<sup>13E</sup> означает водород, фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил или метокси;

R<sup>13F</sup> означает фтор, метил, гидрокси, гидроксиметил или циано;

R<sup>13G</sup> означает фтор или гидрокси;

R<sup>13H</sup> означает водород, метил, гидроксиметил, аминокарбонил или метоксикарбонил;

R<sup>13J</sup> означает оксо, гидроксиметил или дифторметил;

R<sup>13K</sup> означает водород, метил или 2-гидроксиэтил;

R<sup>13L</sup> означает водород или метил;

R<sup>13M</sup> означает этил, 2-гидроксиэтил или циано;

R<sup>13N</sup> означает водород или этил;

R<sup>13O</sup> означает водород или гидрокси;

R<sup>14</sup> означает метил, метоксикарбонил или аминокарбонил;

q означает число 0, 1 или 2;

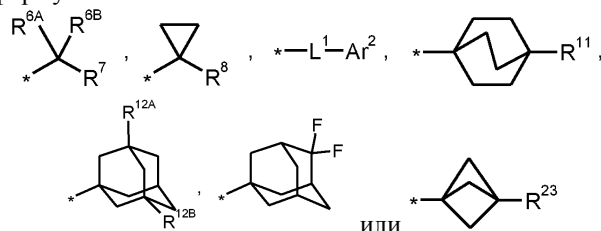
r означает число 0, 1, 2 или 3;

s означает число 0 или 1;

t означает число 0, 1, 2, 3 или 4,

причем, в случае если заместители R<sup>13A</sup>, R<sup>13D</sup>, R<sup>13E</sup>, R<sup>13F</sup>, R<sup>13G</sup>, R<sup>13J</sup>, а также R<sup>13L</sup> встречаются несколько раз, их значения могут быть соответственно одинаковыми или различными;

R<sup>2</sup> означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

R<sup>6A</sup> означает водород или метил;

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

R<sup>7</sup> означает метил, этил, n-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-метил-проп-1-ил, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, 2,2,2-трифторэтил или циклопропил;

R<sup>8</sup> означает 2,2,2-трифторэтил;

L<sup>1</sup> означает связь или группу формулы -CR<sup>9A</sup>R<sup>9B</sup>-,

где R<sup>9A</sup> означает водород или метил;

R<sup>9B</sup> означает водород, метил, трифторметил или трифторметоксиметил;

Ar<sup>2</sup> означает фенил, который может быть замещен один или два раза, одинаково или различно, фто-

ром, хлором, метилом и/или трифторметилом;

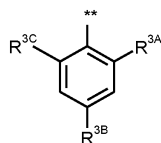
$R^{11}$  означает водород, фтор или метил;

$R^{12A}$  означает водород, фтор, метил, этил или трифторметил;

$R^{12B}$  означает водород или фтор;

$R^{23}$  означает водород, фтор или трифторметил;

$Ar^1$  означает группу формулы



где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор;

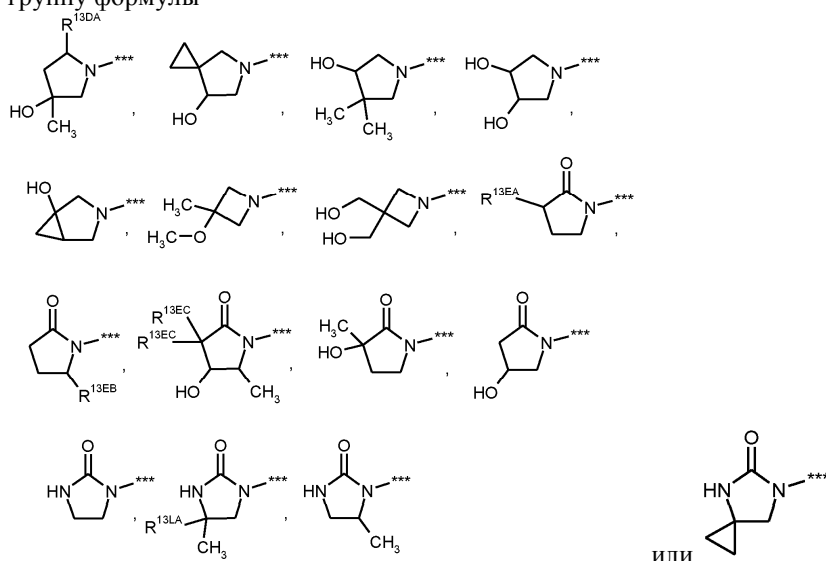
$R^{3B}$  означает водород или фтор;

$R^{3C}$  означает водород, фтор или хлор,

а также его физиологически приемлемые соли.

4. Соединение формулы (I) по одному из пп. 1-3, в которой

$R^1$  означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к C-атому пиридинового кольца;

$R^{13DA}$  означает водород или метил;

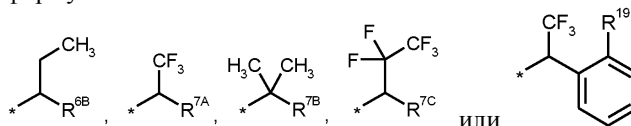
$R^{13EA}$  означает гидроксид или гидроксиметил;

$R^{13EB}$  означает метил или гидроксиметил;

$R^{13EC}$  означает водород или метил;

$R^{13LA}$  означает водород или метил;

$R^2$  означает группу формулы



где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;

$R^{6B}$  означает трифторметоксиметил;

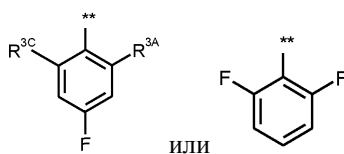
$R^{7A}$  означает метил, этил, трифторметил или циклопропил;

$R^{7B}$  означает трифторметил, дифторметил или 2,2,2-трифторэтил;

$R^{7C}$  означает метил или этил;

$R^{19}$  означает хлор;

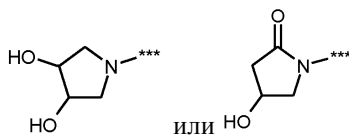
$Ar^1$  означает группу формулы



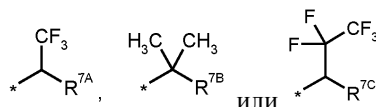
где \*\* указывает место присоединения к N-атому;

$R^{3A}$  означает фтор или хлор;

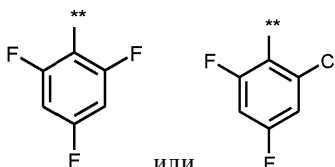
$R^{3C}$  означает водород или фтор,  
а также его физиологически приемлемые соли.  
5. Соединение формулы (I) по одному из пп.1-4, в которой  
 $R^1$  означает группу формулы



где \*\*\* указывает место присоединения к С-атому пиридинового кольца;  
 $R^2$  означает группу формулы

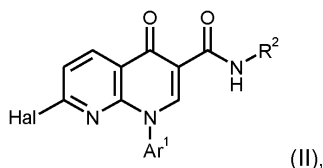


где \* указывает место присоединения к N-атому амидной группы;  
 $R^{7A}$  означает этил, трифторметил или циклопропил;  
 $R^{7B}$  означает трифторметил;  
 $R^{7C}$  означает метил или этил;  
 $Ar^1$  означает группу формулы

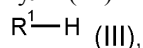


где \*\* указывает место присоединения к N-атому,  
а также его физиологически приемлемые соли.

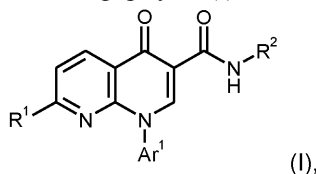
6. Способ получения соединения формулы (I), как определено в одном из пп.1-5, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



в которой  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют указанные в одном из пп.1-5 значения;  
Hal означает фтор, хлор, бром или йод,  
преобразуют с помощью соединения формулы (III)



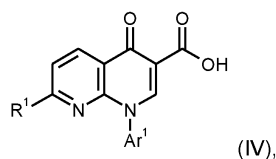
в которой  $R^1$  имеет указанное в одном из пп.1-5 значение,  
с получением амида карбоновой кислоты формулы (I)



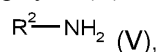
в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют указанные в одном из пп.1-5 значения.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что полученное соединение формулы (I) разделяют на его энантиомеры и/или диастереомеры и/или взаимодействием с соответствующими основаниями или кислотами превращают в его физиологически приемлемые соли.

8. Способ получения соединения формулы (I), как определено в одном из пп.1-5, отличающийся тем, что соединение формулы (IV)

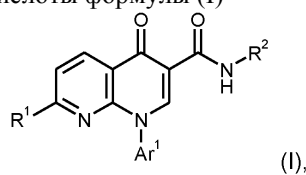


в которой  $R^1$  и  $Ar^1$  имеют указанные в одном из пп.1-5 значения,  
преобразуют с помощью соединения формулы (V)





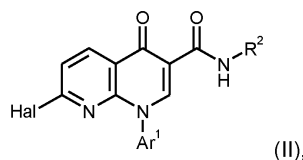
в которой  $R^2$  имеет указанное в одном из пп.1-5 значение, с получением амида карбоновой кислоты формулы (I)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют указанные в одном из пп.1-5 значения.

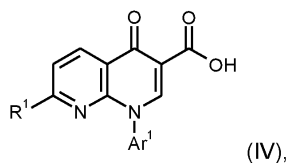
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что полученное соединение формулы (I) разделяют на его энантиомеры и/или диастереомеры и/или взаимодействием с соответствующими основаниями или кислотами превращают в его физиологически приемлемые соли.

10. Соединение формулы (II)



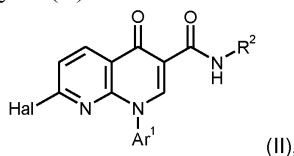
в которой  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные в одном из пп.1-5 для соединения формулы (I); Hal означает фтор, хлор, бром или йод.

11. Соединение формулы (IV)



в которой  $R^1$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные в одном из пп.1-5 для соединения формулы (I).

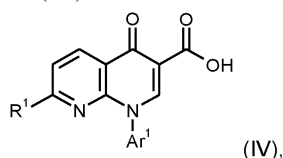
12. Применение соединения формулы (II)



в которой  $R^2$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные в одном из пп.1-5 для соединения формулы (I);

Hal означает фтор, хлор, бром или йод, для получения соединения формулы (I) по одному из пп.1-5.

13. Применение соединения формулы (IV)



в которой  $R^1$  и  $Ar^1$  имеют значения, указанные в одном из пп.1-5 для соединения формулы (I), для получения соединения формулы (I) по одному из пп.1-5.

14. Применение соединения формулы (I), как определено в одном из пп.1-5, для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарных сердечных заболеваний, предсердной и желудочковой аритмии, почечной недостаточности и нефропатии.

15. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп.1-5, в комбинации с одним инертным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарных сердечных заболеваний, предсердной и желудочковой аритмии, почечной недостаточности и нефропатии.

16. Применение соединения формулы (I), как определено в одном из пп.1-5, в качестве положительного аллостерического модулятора мускаринового рецептора M2 при лечении и/или профилактике заболеваний, ассоциированных с активностью указанного рецептора.

17. Применение по п.16, отличающееся тем, что положительный аллостерический модулятор мускаринового рецептора M2 имеет по сравнению с различными мускариновыми рецепторами ацетилхолина селективность субтипа для рецептора M2 относительно положительно-аллостерического действия.

18. Применение по п.16 или 17, отличающееся тем, что положительный аллостерический модулятор мускаринового рецептора M2 в пределах концентрации 1-10 мкМ имеет идентичную или выше селективность по отношению к мускариновому рецептору M2, чем по отношению к мускариновому рецептору M4, при этом селективность определяется как коэффициент соответствующего, вызванного модуляцией аллостерического сдвига  $EC_{50}$ -значения кривой ACh-доза-воздействие для рецептора M2 сравнительно с

рецептором M4.

19. Применение по одному из пп.16-18, отличающееся тем, что положительный аллостерический модулятор мускаринового рецептора M2 в пределах концентрации 5-20 мкМ имеет селективность по отношению к мускариновому рецептору M2 выше по меньшей мере в 4 раза, чем по отношению к мускариновому рецептору M1, при этом селективность определяется как коэффициент соответствующего, вызванного модуляцией аллостерического сдвига  $EC_{50}$ -значения кривой ACh-доза-воздействие для рецептора M2 сравнительно с рецептором M1.

