

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392439 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.26(22) Дата подачи заявки
2022.02.28(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗО[С][2,6]НАФТИРИДИНА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2102895.6

(32) 2021.03.01

(33) GB

(86) PCT/GB2022/050536

(87) WO 2022/185041 2022.09.09

(71) Заявитель:

КЕМБРИДЖ ЭНТЕРПРАЙЗ
ЛИМИТЕД (GB)

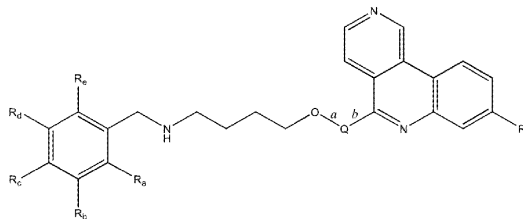
(72) Изобретатель:

Хювенен Марко Юхана, Брир Пол,
Спринг Дэвид Роберт, Глоссоп Пол
(GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы I и их соли, гидраты и сольваты



где R₁, Q, R_a, R_b, R_c, R_d и R_e такие, как определены в описании. Соединения представляют собой ингибиторы казеинкиназы 2 альфа (СК2α) и применяются для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, в которых задействована активность СК2α, таких как, но не ограничиваясь ими, лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений (например, рака), вирусных инфекций, воспаления, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенерации и регуляции циркадного ритма. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, как определено в настоящем документе, к способам синтеза этих соединений и к их применению для лечения заболеваний и/или состояний, в которых задействована активность СК2α.

A1

202392439

202392439

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579082EA/081

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗО[С][2,6]НАФТИРИДИНА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к новым терапевтическим соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым терапевтическим соединениям, которые ингибируют субъединицу казеинкиназы 2 альфа (СК2 α (CSNK2A1) и/или СК2 α' (CSNK2A2)) и являются частью голофермента СК2. Таким образом, новые терапевтические соединения полезны для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, в которых задействована активность СК2 α , таких как, например, но не ограничиваясь ими, лечение и/или профилактика пролиферативных нарушений (например, рака), вирусных инфекций, воспаления, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенерации и регуляции циркадного ритма.

[0002] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим новые терапевтические соединения, определенные в настоящем документе, к способам синтеза этих соединений и к их использованию для лечения заболеваний и/или состояний, в которых задействована активность СК2 α .

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] СК2 α представляет собой серин/треонинкиназу, которая является ключевым регулятором многих клеточных процессов и участвует в клеточной пролиферации и анти-апоптотических механизмах (Battistutta & Lolli, Mol. Cell. Biochem. 2011). В основном он существует в виде голофермента, состоящего из двух каталитических (α и/или α') и димера регуляторных (β) субъединиц, но его также можно обнаружить в виде выделенных субъединиц (Niefind et al, EMBO J 2001). В отличие от большинства других киназ, он конститутивно активен, и более 300 белков были идентифицированы как предполагаемые субстраты СК2 α , что делает его одним из наиболее плейотропных белков в эукариотических системах (Meggio & Pinna, FASEB 2003).

[0004] СК2 α представляет собой киназу, способствующую выживанию, которая действует через множество сигнальных путей, передавая клеткам пролиферативный и анти-апоптотический фенотип. Следовательно, раковые клетки часто описываются как зависимые от активности СК2 α , и высокопрофильный полногеномный скрининг CRISPR-Cas9 выявил СК2 α как ведущую, высокоприоритетную лекарственную мишень для лечения колоректального рака (CRC) (Behan et al, Nature 2019). Мишень хорошо подтверждена данными на людях, которые коррелируют плохую выживаемость пациентов с многочисленными типами опухолей, включая CRC, с повышенной экспрессией СК2 α (Lin et al, PLoS ONE 2011). Кроме того, данные клинических образцов показывают, что экспрессия СК2 α повышается во многих типах опухолей (Ortega et al, PLoS ONE 2014; Di Maira et al, 2019).

[0005] Генетика CRC у человека хорошо охарактеризована, и приблизительно 80%

опухолей идентифицированы как обусловленные мутациями пути wnt (например, APC, β -катенин) (Zhan et al, Oncogene 2017). Известно, что путь wnt чувствителен к и усиливается за счет активности СК2 α и может ингибироваться при утрате функции СК2 α (Gao & Wang, JBC 2006). Например, на животных моделях, ингибирование СК2 α предотвращает рост опухоли, вызванный различными мутациями в пути wnt (Dowling et al, ACS 2016).

[0006] СК2 α также способствует злокачественному фенотипу холангиокарциномы (ССА), которая, как известно, представляет собой тип опухоли с нарушением регуляции wnt (Zhan et al, Oncogene 2017). СК2 α сверхэкспрессируется в образцах ССА человека и линиях опухолевых клеток ССА (Di Maira et al, Oncogenesis 2019); и сообщается, что нарушение активности СК2 α в моделях клеток ССА ингибирует онкогенные свойства. (Zakharia et al, Translational Oncology 2019).

[0007] Предполагается, что ингибитор СК2 α , назначаемый либо в виде монотерапии, либо в комбинации с химиотерапией по стандарту лечения, либо в комбинации с другими разрабатываемыми таргетными терапиями, такими как, но не ограничиваясь ими, ингибиторы KRAS, будет ингибировать рост опухоли CRC за счет обращения вспять управляемой aberrантными мутациями активации передачи сигналов wnt для восстановления нормального баланса апоптоза и пролиферации.

[0008] Существующие ингибиторы СК2 α таргетируют высококонсервативный сайт связывания АТФ. Такой дизайн стратегии часто приводит к плохому профилю селективности таких ингибиторов по сравнению с другими киназами. Таким образом, существует потребность в мощных и более селективных ингибиторах СК2 α , которые связываются с каталитическим АТФ сайтом СК2 α (чтобы обеспечить эффективное ингибирование фермента), но также взаимодействуют с другими областями СК2 α , такими как α D сайт (чтобы управлять высокими уровнями селективности в отношении других киназ).

[0009] Настоящее изобретение было разработано с учетом вышеизложенного.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, и/или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

[0011] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0012] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения в терапии.

[0013] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль,

гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α .

[0014] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью СК2 α .

[0015] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении пролиферативных нарушений (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусных инфекций, воспалительного заболевания или состояния, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции циркадного ритма.

[0016] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении рака.

[0017] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении вирусной инфекции.

[0018] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α .

[0019] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью СК2 α .

[0020] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при производстве лекарственного средства для применения при лечении пролиферативных нарушений (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусных инфекций, воспалительного заболевания или состояния, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции циркадного ритма.

[0021] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении рака.

[0022] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата при производстве лекарственного средства для применения при лечении вирусной инфекции.

[0023] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α , где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0024] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания или состояния, связанного с aberrантной активностью СК2 α , где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0025] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения пролиферативного заболевания (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусной инфекции, воспалительного заболевания или состояния, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции сердечного ритма, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0026] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения рака, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0027] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусной инфекции, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0028] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает комбинированное лечение, включающее соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль,

гидрат или сольват, как определено в настоящем документе, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

[0029] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способы получения соединений Формулы I, как определено в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, как определено в настоящем документе, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

[0030] Предпочтительные, подходящие и необязательные признаки любого конкретного аспекта настоящего изобретения также являются предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого аспекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0031] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0032] Следует понимать, что ссылки на «лечить» или «лечение» включают профилактику, а также облегчение установленных симптомов состояния. Таким образом, «лечить» или «лечение» состояния, нарушения или состояния включает: (1) профилактику или задержку появления клинических симптомов состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может быть поражен или предрасположен к этому состоянию, нарушению или состоянию, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, нарушения или состояния, (2) ингибирование состояния, нарушения или состояния, т.е. купирование, уменьшение или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) облегчение или ослабление заболевания, т.е. регресс состояния, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[0033] «Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

[0034] Ссылки на «казеинкиназу 2 альфа» или «СК2 α » в настоящем документе включают СК2 α (CSNK2A1) и/или СК2 α ' (CSNK2A2). Когда делается ссылка на соединения по настоящему изобретению, определенные в настоящем документе, ингибирующие СК2 α или являющиеся ингибиторами СК2 α , мы имеем в виду, что соединения действуют как ингибиторы СК2 α (CSNK2A1) и/или СК2 α ' (CSNK2A2) и голофермента СК2. В конкретном варианте осуществления, соединения по изобретению ингибируют СК2 α (CSNK2A1). В другом варианте осуществления, соединения по изобретению ингибируют СК2 α ' (CSNK2A2).

[0035] Соединения и промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть названы в соответствии с номенклатурной системой IUPAC

(International Union for Pure and Applied Chemistry) или CAS (Chemical Abstracts Service). Следует понимать, что, если прямо не указано иное, термины «соединения Формулы I», «соединения по изобретению» и более общий термин «соединения» относятся и включают любые и все соединения, описанные и/или со ссылкой на Формулу I в настоящем документе. Следует также понимать, что эти термины охватывают все стереоизомеры, т.е. цис- и транс-изомеры, а также оптические изомеры, т.е. R- и S-энантиомеры, таких соединений, в по существу чистой форме и/или любые смеси вышеперечисленных в любом соотношении. Это понимание распространяется на фармацевтические композиции и способы лечения, которые используют или содержат одно или несколько соединений Формулы I либо сами по себе, либо в комбинации с дополнительными агентами.

[0036] Если не указано иное, атомы обозначаются в настоящем документе по их химическому символу, указанному в Периодической таблице элементов IUPAC. Например, «C» относится к атому углерода.

[0037] Термин «(m-nC)» или «(m-nC) группа», используемый отдельно или в качестве префикса, относится к любой группе, имеющей от m до n атомов углерода.

[0038] В настоящем описании, термин «алкил» включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как «пропил», характерны только для версии с прямой цепью, и ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как «изопропил», характерны только для версии с разветвленной цепью. Например, «(1-6C)алкил» включает (1-4C)алкил, (1-3C)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Аналогичное соглашение применяется и к другим радикалам, например, «фенил(1-6C)алкил» включает фенил(1-4C)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

[0039] «Алкиленовая» группа представляет собой алкильную группу, которая расположена между и служит для соединения двух других химических групп. Таким образом, «(1-6C)алкилен» означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, например, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и подобные.

[0040] «(3-6C)циклоалкил» означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или бицикло[2,2,5]гептил.

[0041] Термин «галоген» или «галогено» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[0042] Используемые в настоящем документе, сами по себе или в сочетании с другим термином или терминами, «галогеналкил» и «галогеналкильная группа» относятся к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогена. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHF}\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. Предпочтительно, галогеналкильная группа выбрана из $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$, предпочтительно, $-\text{CF}_3$.

[0043] Используемые в настоящем документе, сами по себе или в сочетании с

другим термином или терминами, «галогеналкокси» и «галогеналкоксигруппа» относятся к алкоксигруппам (т.е. О-алкильным группам), в которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогена. Типовые примеры включают, но не ограничены ими, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$ и $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$. Предпочтительно, галогеналкоксигруппа выбрана из $-\text{OCHF}_2$ и $-\text{OCF}_3$, предпочтительно, $-\text{OCF}_3$.

[0044] Термин «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероцикл» означает неароматические насыщенные или частично насыщенные моноциклические, конденсированные, мостиковые или спиро бициклические гетероциклические кольцевые системы. Моноциклические гетероциклические кольца содержат примерно от 3 до 12 (предпочтительно, от 3 до 7) кольцевых атомов, где от 1 до 5 (предпочтительно, 1, 2 или 3) гетероатомов выбраны из азота, кислорода или серы в кольце. Бициклические гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов, предпочтительно, от 7 до 12 атомов в кольце. Бициклические гетероциклические кольца могут представлять собой конденсированные, спиро или мостиковые кольцевые системы. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как, но не ограниченные ими, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил и замещенные циклические эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и подобные. Типовые серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. К гетероциклам, содержащим серу, также относятся окисленные серные гетероциклы, содержащие группы SO или SO_2 . Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как, но не ограниченные ими, тетрагидротиен 1,1-диоксид и тиоморфолинил 1,1-диоксид. Подходящим значением для гетероциклической группы, которая несет 1 или 2 оксо ($=\text{O}$) или тиоксо ($=\text{S}$) заместители, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретными гетероциклическими группами являются насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, например азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил 1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Как будет понятно специалисту в данной области техники, любой гетероцикл может быть связан с другой группой через любой подходящий атом, например, через атом углерода или азота. Однако ссылка в

настоящем документе на пиперидино или морфолино относится к пиперидин-1-ильному или морфолин-4-ильному кольцу, которое связано через азот кольца.

[0045] Под «мостиковыми кольцевыми системами» подразумеваются кольцевые системы, в которых два кольца имеют более двух общих атомов, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Примеры мостиковых гетероциклических кольцевых систем включают азабицикло[2,2,5]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2,2,5]гептан, азабицикло[2,2,2]октан, азабицикло[3,2,5]октан и хинуклидин.

[0046] Под «спиро бициклическими кольцевыми системами» подразумевают, что две кольцевые системы имеют один общий спиро атом углерода, т.е. гетероциклическое кольцо связано с другим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом через один общий спиро атом углерода. Примеры спиро кольцевых систем включают 6-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3,4]октан, 2-азаспиро[3,3]гептаны, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептаны, 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан, 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан и 2-окса-6-азаспиро[3,5]нонан.

[0047] Термин «гетероарил» или «гетероароматический» означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, включающее один или несколько (например, 14, в частности, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Термин «гетероарил» включает как одновалентные виды, так и двухвалентные виды. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца, и чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например, бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать примерно до четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно гетероарильное кольцо содержит до 3 гетероатомов, чаще до 2, например, один гетероатом. В одном варианте осуществления, гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по существу не основными, как в случае индольного или пиррольного азота. В общем, количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители аминогруппы кольца, будет меньше пяти.

[0048] Примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензфуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3b]-фуранил-, 2Н-

фуоро[3,2b]-пиранил-, 5H-пиридо[2,3-d]-ооксазинил-, 1H-пиразоло[4,3-d]-оксазолил, 4H-имидазо[4,5d]тиазолил, пиразино[2,3d]пиридазинил, -имидазо[2,1b]тиазолил, -имидазо[1,2b][1,2,4]-триазинил. «Гетероарил» также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, и одно или несколько других колец являются не ароматическим, насыщенным или частично насыщенным кольцом, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или -серы-. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил и 6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинил.

[0049] Примеры пятичленных гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, пирролильную, фуранильную, тиенильную, имидазолильную, фуразанильную, оксазолильную, оксадиазолильную, оксатриазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, триазолильную и тетразолильную группы.

[0050] Примеры шестичленных гетероарильных групп включают, но не ограничены ими, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

[0051] Бициклическая гетероарильная группа может представлять собой, например, группу, выбранную из:

бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1,2 или 3 кольцевых гетероатома;

пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1,2 или 3 кольцевых гетероатома;

пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

пиррольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;

пиразольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

пиразинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

имидазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

оксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

изоксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

тиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

изотиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 кольцевых гетероатома;

тиофенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;

фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома;

циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома; и

циклопентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома.

[0052] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают, но не ограничены ими, бензфуранильную, бензтиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензтиазолильную, бензизотиазолильную, изобензофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксилильную и пиразолопиридинильную группы.

[0053] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают, но не ограничены ими, хинолинильную, изохинолинильную, хроманильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хинолизинильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную и птеридинильную группы.

[0054] Термин «арил» означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, имеющее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные виды, так и двухвалентные виды. Примеры арильных групп включают, но не ограничены ими, фенил, бифенил, нафтил и подобные. В конкретном варианте осуществления, арил представляет собой фенил.

[0055] В настоящем описании также используется несколько составных терминов для описания групп, содержащих более чем одну функциональную группу. Такие термины будут понятны специалисту в данной области техники. Например, гетероцикл(m-nC)алкил включает (m-nC)алкил, замещенный гетероциклом.

[0056] Термин «арил(1-2C)алкил» означает арильную группу, ковалентно присоединенную к (1-2C)алкиленовой группе, обе из которых определены в настоящем документе. Примеры арил-(1-2C)алкильных групп включают бензил, фенилэтил и подобные.

[0057] «Гетероарил(1-3C)алкил» означает гетероарильную группу, ковалентно


присоединенную к (1-3C)алкиленовой группе, обе из которых определены в настоящем документе. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридин-3-илметил, 2-(бензофуран-2-ил)этил и подобные.

[0058] «Гетероциклил(1-2C)алкил» означает гетероциклильную группу, ковалентно присоединенную к (1-2C)алкиленовой группе, обе из которых определены в настоящем документе.

[0059] «(3-6C)циклоалкил-(1-2C)алкил» означает (3-6C)циклоалкильную группу, ковалентно присоединенную к (1-2C)алкиленовой группе, обе из которых определены в настоящем документе.

[0060] Термин «необязательно замещенный» относится к таким группам, структурам или молекулам, которые являются замещенными, и таким, которые являются незамещенными. Термин «где любая группа CH, CH₂, CH₃ или гетероатом (т.е. NH) в R¹ группе необязательно замещена» предпочтительно означает, что (любой) один из водородных радикалов R¹ группы замещен соответствующей оговоренной группой.

[0061] Если необязательные заместители выбраны из «одной или нескольких» групп, следует понимать, что это определение включает все заместители, выбранные из одной из указанных групп, или заместители, выбранные из двух или нескольких указанных групп.

[0062] Волнистая связь () используется в настоящем документе для обозначения точки присоединения.

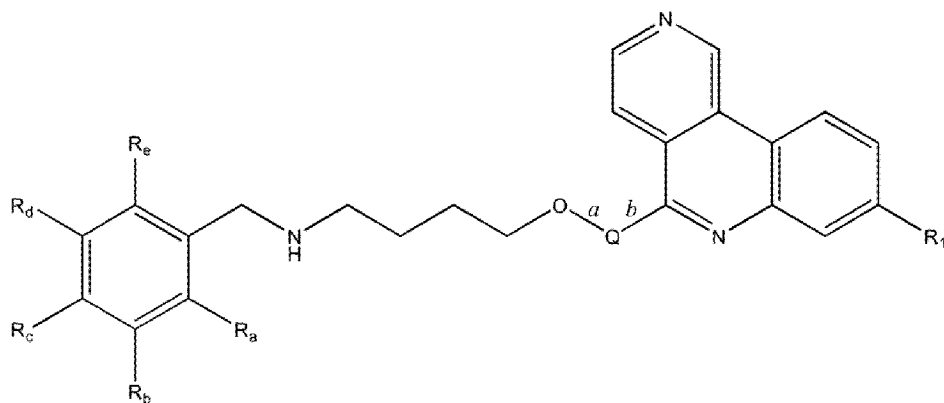
[0063] Фраза «соединение по изобретению» означает те соединения, которые описаны в настоящем документе, как в общем, так и конкретно.

[0064] Используемый в настоящем документе сам по себе или в сочетании с другим термином или терминами, «фармацевтически приемлемый» относится к материалам, которые обычно химически и/или физически совместимы с другими ингредиентами (например, в отношении состава), и/или обычно физиологически совместимы с их реципиентом (таким как, например, субъект).

[0065] Используемые в настоящем документе сами по себе или в сочетании с другим термином или терминами «субъект(ы)» и «пациент(ы)» соответственно относятся к млекопитающим, в частности, к человеку.

Соединения по изобретению

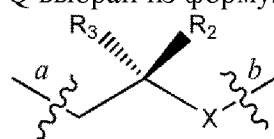
[0066] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, имеющему структурную формулу I, показанную ниже:



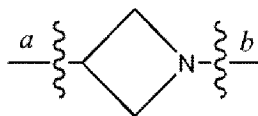
где:

R_1 выбран из $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$;

Q выбран из формулы Ia или Ib:



Ia



Ib

где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R_2 и R_3 каждый независимо выбран из водорода или метила; и

X представляет собой NH или O;

R_a и R_e оба независимо выбраны из водорода, метила или галогена;

R_b и R_c каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -(1-4C)алкокси,

$-[CH_2]_{0-3}$ -C(O)NH₂,

$-[CH_2]_{0-3}$ -C(O)NH(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -C(O)N[(1-4C)алкила]₂,

$-[CH_2]_{0-3}$ -NH(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -N[(1-4C)алкила]₂,

$-[CH_2]_{0-3}$ -S(O)_q-(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-3}$ -C(O)(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -C(O)O-(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -N(R_f)C(O)-(1-4C)алкила (где R_f представляет собой водород или метил),

$-[CH_2]_{0-3}$ -S(O)₂NH(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}$ -S(O)₂N[(1-4C)алкила]₂,

$-[CH_2]_{0-3}$ -N(R_g)SO₂-(1-4C)алкила (где R_g представляет собой водород или метил),

группы формулы:

$-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$

где Y₁ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и

Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5

или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила, $-C(O)O(1-2C)$ алкила, $-N(R_f)C(O)(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2NH(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2N[(1-2C)$ алкила] $_2$ или $-NHSO_2(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}(1-4C)$ алкокси,

$-[CH_2]_{0-3}(3-6C)$ циклоалкокси,

$-[CH_2]_{0-3}C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-3}C(O)NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}C(O)N[(1-4C)$ алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-3}NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}N[(1-4C)$ алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-3}S(O)_q(1-4C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-3}C(O)(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}C(O)O(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}N(R_h)C(O)(1-4C)$ алкила (где R_h представляет собой водород или метил),

$-[CH_2]_{0-3}S(O)_2NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}S(O)_2N[(1-4C)$ алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-3}N(R_i)SO_2(1-4C)$ алкила (где R_i представляет собой водород или метил),

группы формулы:

$-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

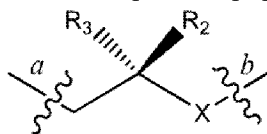
Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксигруппы, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила, $-C(O)O(1-2C)$ алкила, $-N(R_f)C(O)(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2NH(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2N[(1-2C)$ алкила] $_2$, или $-NHSO_2(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксигруппы, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила.

[0067] Конкретные соединения по изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты, где, если не указано иное, каждый из R_1 , Q, R_a , R_b , R_c , R_d и R_e имеет любое из значений, определенных выше, или такой, как определен в любом из параграфов (1) - (60) ниже:

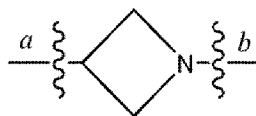
(1) R_1 представляет собой $-C(O)OH$;

(2) R_1 представляет собой $-C(O)NH_2$;

(3) Q выбран из формулы Ia или Ib:



Ia



Ib

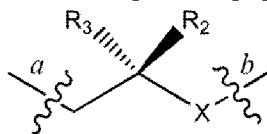
где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

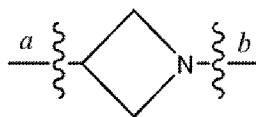
R_2 и R_3 каждый независимо выбран из водорода или метила; и

X представляет собой O;

(4) Q выбран из формулы Ia или Ib:



Ia



Ib

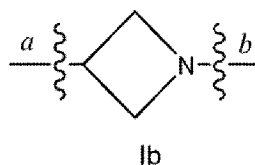
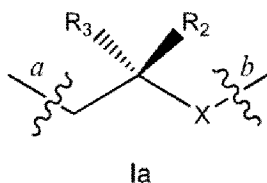
где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R_2 и R_3 оба представляют собой водород или один из R_2 и R_3 представляет собой водород и другой представляет собой метил;

X представляет собой O;

(5) Q выбран из формулы Ia или Ib:



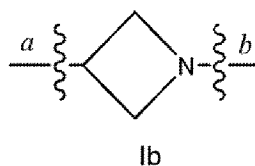
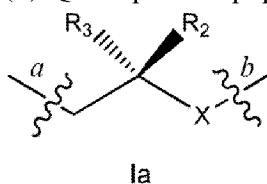
где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R₂ и R₃ оба представляют собой водород;

X представляет собой O;

(6) Q выбран из формулы Ia или Ib:



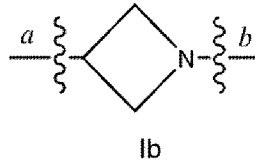
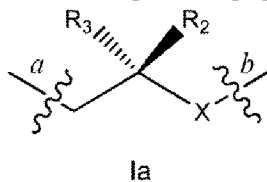
где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R₂ и R₃ каждый независимо выбран из водорода или метила;

X представляет собой NH;

(7) Q выбран из формулы Ia или Ib:



где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R₂ и R₃ оба представляют собой водород, или один из R₂ и R₃ представляет собой водород и другой представляет собой метил;

X представляет собой NH; или

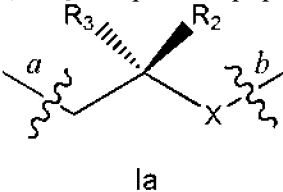
Q выбран из формулы Ia или Ib выше, где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I, и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R₂ и R₃ оба представляют собой водород;

X представляет собой NH;

(8) Q выбран из формулы Ia:



где:

связь *a* в формуле Ia соответствует связи *a* в формуле I, и связь *b* в формуле Ia соответствует связи *b* в формуле I;

R_2 и R_3 каждый независимо выбран из водорода или метила; и X представляет собой NH или O;

(9) Q представляет собой группу формулы Ia такую, как определена в параграфе (3) выше;

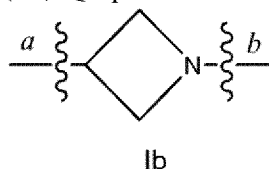
(10) Q представляет собой группу формулы Ia такую, как определена в параграфе (4) выше;

(11) Q представляет собой группу формулы Ia такую, как определена в параграфе (5) выше;

(12) Q представляет собой группу формулы Ia такую, как определена в параграфе (6) выше;

(13) Q представляет собой группу формулы Ia такую, как определена в параграфе (7) выше;

(14) Q представляет собой формулу Ib:



где:

связь *a* в формуле Ib соответствует связи *a* в формуле I, и связь *b* в формуле Ib соответствует связи *b* в формуле I;

(15) R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода, метила, фтора, хлора или брома;

(16) R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода, фтор, хлора или брома;

(17) R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода, метила, фтора или хлора;

(18) R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода, фтора или хлора;

(19) R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода или хлора;

(20) R_a и R_e оба представляют собой водород;

(21) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород, метил или галоген;

(22) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород, метил, фтор, хлор или бром;

(23) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

(24) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород или метил;

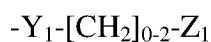
(25) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород или фтор;

(26) один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород или хлор;

(27) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

- [CH₂]₀₋₂-(1-4C)алкокси,
- [CH₂]₀₋₂-C(O)NH₂,
- [CH₂]₀₋₂-C(O)NH(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-C(O)N[(1-4C)алкила]₂,
- [CH₂]₀₋₂-NH(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-N[(1-4C)алкила]₂,
- [CH₂]₀₋₂-S(O)_q-(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),
- [CH₂]₀₋₂-C(O)(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-C(O)O-(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-NHC(O)-(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-S(O)₂NH(1-4C)алкила,
- [CH₂]₀₋₂-S(O)₂N[(1-4C)алкила]₂,
- [CH₂]₀₋₂-NHSO₂-(1-4C)алкила,

группы формулы:



где Y_1 отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, amino, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), -C(O)(1-2C)алкила, -C(O)O-(1-2C)алкила, -N(R_f)C(O)-(1-2C)алкила, -S(O)₂NH(1-2C)алкила, -S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂, или -NHSO₂-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

(28) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

- [CH₂]₀₋₁-(1-4C)алкокси,
- [CH₂]₀₋₁-C(O)NH₂,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)N[(1-4C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NH(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-N[(1-4C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_q\text{-(1-4C)алкила (где } q \text{ равен 0, 1 или 2),}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)O-(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NHC(O)-(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_2\text{NH(1-4C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_2\text{N[(1-4C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NHSO}_2\text{-(1-4C)алкила,}$

группы формулы:

$-\text{Y}_1\text{-[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-Z}_1$

где Y_1 отсутствует, представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$ или $-\text{S(O)}_2-$; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-\text{C(O)NH(1-2C)алкила}$, $-\text{C(O)N[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{N[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2), C(O)(1-2C)алкила , $-\text{C(O)O-(1-2C)алкила}$, $-\text{N(R}_f\text{)C(O)-(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{N[(1-2C)алкила]}_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{-(1-2C)алкила}$, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

(29) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-(1-2C)алкокси,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)NH}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)N[(1-2C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-N[(1-2C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила (где } q \text{ равен 0, 1 или 2),}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)(1-2C)алкила,}$

-[CH₂]₀₋₂-C(O)O-(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-NHC(O)-(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-S(O)₂NH(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₂-NHSO₂-(1-2C)алкила,

группы формулы:

-Y₁-[CH₂]₀₋₂-Z₁

где Y₁ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амино, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z₁ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амино, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), C(O)(1-2C)алкила, -C(O)O-(1-2C)алкила, -N(R_f)C(O)-(1-2C)алкила, -S(O)₂NH(1-2C)алкила, -S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂ или -NHSO₂-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

(30) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

-[CH₂]₀₋₁-(1-2C)алкокси,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)NH₂,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)NH(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)N[(1-2C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-NH(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-N[(1-2C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)O-(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-NHC(O)-(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)₂NH(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-NHSO₂-(1-2C)алкила,

группы формулы:



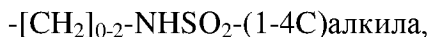
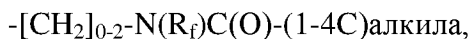
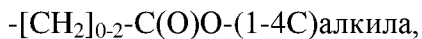
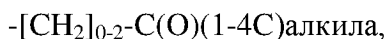
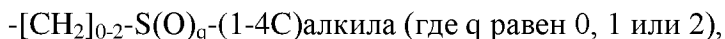
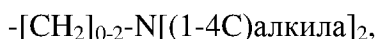
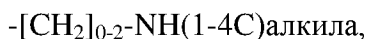
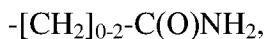
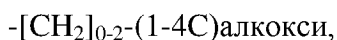
где Y_1 отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя Rb и Rd необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), C(O)(1-2C)алкила, -C(O)O-(1-2C)алкила, -N(R_f)C(O)-(1-2C)алкила, -S(O)₂NH(1-2C)алкила, -S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂ или -NHSO₂-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

(31) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,



группы формулы:



где Y_1 отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя Rb и Rd необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из

галогена, гидроксид, циано, амин, $-C(O)NH_2$ или (1-2C)алкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амин, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $C(O)N[(1-2C)алкила]_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)алкила]_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила или $-C(O)O(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, или (1-2C)алкокси;

(32) Rb и Rd каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

- $-[CH_2]_{0-1}(1-4C)$ алкокси,
 - $-[CH_2]_{0-1}C(O)NH_2$,
 - $-[CH_2]_{0-1}C(O)NH(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}C(O)N[(1-4C)алкила]_2$,
 - $-[CH_2]_{0-1}NH(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}N[(1-4C)алкила]_2$,
 - $-[CH_2]_{0-1}S(O)_q(1-4C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2),
 - $-[CH_2]_{0-1}C(O)(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}C(O)O(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}N(R_f)C(O)(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}S(O)_2NH(1-4C)$ алкила,
 - $-[CH_2]_{0-1}S(O)_2N[(1-4C)алкила]_2$,
 - $-[CH_2]_{0-1}NHSO_2(1-4C)$ алкила,
- группы формулы:



где Y_1 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя Rb и Rd необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амин, $-C(O)NH_2$ или (1-2C)алкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амин, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $C(O)N[(1-2C)алкила]_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)алкила]_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила или $-C(O)O(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси;

(33) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

- $-[CH_2]_{0-1}(1-4C)$ алкокси,
- $-[CH_2]_{0-1}C(O)NH_2$,

-[CH₂]₀₋₁-C(O)NH(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-NH(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)_q-(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)O-(1-4C)алкила,

группы формулы:

-Y₁-[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Y₁ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и

Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, -C(O)NH₂ или (1-2C)алкокси; и

Z₁ необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, amino, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила или (1-2C)галогеналкила;

(34) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

-[CH₂]₀₋₁-(1-4C)алкокси,

-[CH₂]₀₋₁-C(O)NH₂,

группы формулы:

[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, -C(O)NH₂ или (1-2C)алкокси; и

Z₁ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, amino, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила или (1-2C)галогеналкила;

(35) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, -(1-4C)алкокси, -[CH₂]₀₋₁-C(O)NH₂,

группы формулы:

[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5-членный гетероарил;

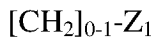
и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, -C(O)NH₂ или (1-2C)алкокси; и

Z_1 необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксиды или циано;

(36) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH}_2$,

группы формулы:



где Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5-членный гетероарил;

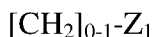
и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксиды, циано, амина, $-\text{C(O)NH}_2$ или (1-2C)алкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими циано;

R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, галоген(1-4C)алкила, гидроксиды(1-4C)алкила, циано(1-4C)алкила, амина(1-4C)алкила, (1-2C)алкокси(1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, галоген(1-4C)алкокси, гидроксиды(1-4C)алкокси, $[\text{CH}_2]_{0-3}\text{-C(O)NH}_2$,

группы формулы:

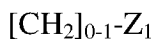


где Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5-членный гетероарил;

и где Z_1 необязательно замещен одним или несколькими циано;

(38) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкил, (1-2C)алкокси,

группы формулы:



где Z_1 представляет собой (3-4C)циклоалкил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_b и R_d необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена;

(39) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O-CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-C(O)NH}_2$, $-\text{CH(CH}_3\text{)CN}$, $-\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{CN}$, циклопропила, 1-цианоциклопропила, циклопропилметила, фуранилметила (например, фуран-3-илметила), имидазолметила (например, имидазо-1-илметила), пиразолметил (например, пиразол-4-илметила), оксазолметил (например, оксазо-4-илметила);

(40) R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила, $-\text{OCF}_3$ или циклопропила;

(41) Один из R_b и R_d представляет собой водород, галоген, (1-2C)алкил, галоген(1-2C)алкил, (1-2C)алкокси, галоген(1-2C)алкокси, (1-2C)алкокси(1-2C)алкил, (3-4C)циклоалкил, (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкил и другой выбран из любого из вариантов,

определенных в параграфе (27) - (40) выше;

(42) Один из R_b и R_d представляет собой водород или галоген или $-OCF_3$ и другой выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2CH_2OH$, $-O-CH_2CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, циклопропила, 1-цианоциклопропила, циклопропилметила, фуранилметила (например, фуран-3-илметила), имидазолметила (например, имидазо-1-илметила), пиразолметила (например, пиразол-4-илметила), оксазолметила (например, оксазо-4-илметила);

(43) Один из R_b и R_d представляет собой водород или галоген или $-OCF_3$ и другой выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила, $-OCF_3$ или циклопропила;

(44) R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ -(1-4C)алкокси,

$-[CH_2]_{0-2}$ -(3-6C)циклоалкокси,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $C(O)NH$ (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $C(O)N$ [(1-4C)алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-2}$ - NH (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - N [(1-4C)алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $S(O)_q$ -(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-2}$ - $C(O)$ (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $C(O)O$ -(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $N(H)C(O)$ -(1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $S(O)_2NH$ (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $S(O)_2N$ [(1-4C)алкила] $_2$,

$-[CH_2]_{0-2}$ - $N(H)SO_2$ -(1-4C)алкил,

группы формулы:

$-Y_2-[CH_2]_{0-2}-Z_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH$ (1-2C)алкила, $-C(O)N$ [(1-2C)алкила] $_2$, $-NH$ (1-2C)алкила, $-N$ [(1-2C)алкила] $_2$, $-S(O)_q$ -(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)$ (1-2C)алкила, $-C(O)O$ -(1-2C)алкила, $-N(R_f)C(O)$ -(1-2C)алкила, $-S(O)_2NH$ (1-2C)алкила, -

$S(O)_2N[(1-2C)\text{алкила}]_2$ или $-NHSO_2-(1-2C)\text{алкила}$, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси;

R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-(1-4C)\text{алкокси}$,

$-[CH_2]_{0-1}-(3-6C)\text{циклоалкокси}$,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)NH(1-4C)\text{алкила}$,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)N[(1-4C)\text{алкила}]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-NH(1-4C)\text{алкила}$,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_q-(1-4C)\text{алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)O-(1-4C)\text{алкила}$,

$-[CH_2]_{0-1}-N(H)C(O)-(1-4C)\text{алкила}$,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_2NH(1-4C)\text{алкила}$,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_2N[(1-4C)\text{алкила}]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-N(H)SO_2-(1-4C)\text{алкила}$,

группы формулы:

$-Y_2-[CH_2]_{0-1}-Z_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH(1-2C)\text{алкила}$, $-C(O)N[(1-2C)\text{алкила}]_2$, $-NH(1-2C)\text{алкила}$, $-N[(1-2C)\text{алкила}]_2$, $-S(O)_q-(1-2C)\text{алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)\text{алкила}$, $-C(O)O-(1-2C)\text{алкила}$, $-N(R_f)C(O)-(1-2C)\text{алкила}$, $-S(O)_2NH(1-2C)\text{алкила}$, $-S(O)_2N[(1-2C)\text{алкила}]_2$ или $-NHSO_2-(1-2C)\text{алкила}$, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси;

(46) R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-2}-(1-2C)\text{алкокси}$,

$-[CH_2]_{0-2}-(3-6C)\text{циклоалкокси}$,

$-[CH_2]_{0-2}-C(O)NH_2$,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)N[(1-2C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила (где } q \text{ равен 0, 1 или 2),}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-C(O)O-(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-N(H)C(O)-(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-S(O)}_2\text{NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-S(O)}_2\text{N[(1-2C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-N(H)SO}_2\text{-(1-2C)алкила,}$

группы формулы:

$-\text{Y}_2\text{-[CH}_2\text{]}_{0-2}\text{-Z}_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$ или $-\text{S(O)}_2-$; и Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-\text{C(O)NH(1-2C)алкила}$, $-\text{C(O)N[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{N}[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2), $-\text{C(O)(1-2C)алкила}$, $-\text{C(O)O-(1-2C)алкила}$, $-\text{N(R}_f\text{)C(O)-(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{N[(1-2C)алкила]}_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{-(1-2C)алкила}$, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкил или (1-2C)алкокси;

(47) R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-4C)алкила,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-(1-2C)алкокси,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-(3-6C)циклоалкокси,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NH(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-N[(1-2C)алкила]}_2,$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила (где } q \text{ равен 0, 1 или 2),}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)O-(1-2C)алкила,}$
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-N(H)C(O)-(1-2C)алкила,}$

-[CH₂]₀₋₁-S(O)₂NH(1-2C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-N(H)SO₂-(1-2C)алкил,

группы формулы:

-Y₂-[CH₂]₀₋₁-Z₂

где Y₂ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z₂ представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z₂ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, -NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), -C(O)(1-2C)алкила, -C(O)O-(1-2C)алкила, -N(R_f)C(O)-(1-2C)алкила, -S(O)₂NH(1-2C)алкила, -S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂ или -NHSO₂-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная, (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси;

(48) R_c выбран из водорода, галогена, циано, -C(O)NH₂, (1-4C)алкила,

-[CH₂]₀₋₂-(1-4C)алкокси,
 -[CH₂]₀₋₂-(3-6C)циклоалкокси,
 -[CH₂]₀₋₂-C(O)NH(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-C(O)N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₂-NH(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₂-S(O)_q-(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),
 -[CH₂]₀₋₂-C(O)(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-C(O)O-(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-N(H)C(O)-(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-S(O)₂NH(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₂-S(O)₂N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₂-N(H)SO₂-(1-4C)алкила,

группы формулы:

-Y₂-[CH₂]₀₋₂-Z₂

где Y₂ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z₂ представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5

или 6-членный гетероарил;

и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$ или (1-2C)алкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, amino, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $C(O)N[(1-2C)алкила]_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)алкила]_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила или $-C(O)O(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси или (1-2C)алкокси;

(49) R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-1}(1-4C)$ алкокси,

$-[CH_2]_{0-1}(3-6C)$ циклоалкокси,

$-[CH_2]_{0-1}C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-1}C(O)NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}C(O)N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}S(O)_q(1-4C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-1}C(O)(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}C(O)O(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}N(H)C(O)(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}S(O)_2NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}S(O)_2N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}N(H)SO_2(1-4C)$ алкила,

группы формулы:

$-Y_2-[CH_2]_{0-1}-Z_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил;

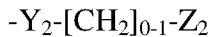
и где:

любой алкил, алкокси или любая алкильная группа в группе заместителя R_c необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, amino, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$ или (1-2C)алкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, amino, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)алкила]_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)алкила]_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила или $-C(O)O(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими

заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси;

(50) R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, группы формулы:



где Y_2 отсутствует или представляет собой -O-; и

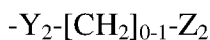
Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил;

и где:

любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂ или (1-2C)алкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, -NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), -C(O)(1-2C)алкила или -C(O)O-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси;

(51) R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, группы формулы:



где Y_2 отсутствует или представляет собой -O-; и

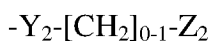
Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил;

и где:

любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано или (1-2C)алкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси;

(52) R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, группы формулы:



где Y_2 отсутствует или представляет собой -O-; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил;

и где:

любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или циано; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими (1-2C)алкильными заместителями, и где (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими гидроксид заместителями;

(53) R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси, где любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими галогеновыми заместителями;

(54) R_c выбран из водорода, галогена или (1-2C)алкокси, где алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими галогеновыми заместителями;

(55) R_c выбран из водорода, галогена или галоген(1-2C)алкокси,

(56) R_c выбран из водорода, галогена или (1-2C)алкокси, где алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими фторными заместителями;

(57) R_c выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, $-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2CF_3$, циклопропила, циклопропокси, циклобутокс, циклопентокс, фенила или 2-гидроксиметилфенила;

(58) R_c выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метокси, этокси, $-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2CF_3$, циклопропила, циклопропокси, циклобутокс, циклопентокс, фенила или 2-гидроксиметилфенила;

(59) R_c выбран из водорода, фтора, хлора или $-OCF_3$;

(60) R_c выбран из водорода, хлора или $-OCF_3$.

[0068] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, по меньшей мере один из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляет собой не водородный заместитель. Под «не водородным заместителем» понимают заместитель, выбранный из любого из вариантов, определенных в настоящем документе для R_a , R_b , R_c , R_d или R_e , отличных от водорода. Более предпочтительно, от одного до четырех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляют собой не водородные заместители. Наиболее предпочтительно, от одного до трех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляют собой не водородные заместители.

[0069] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, вплоть до четырех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляют собой водород, и оставшиеся представляют собой не водородные заместители (т.е. выбраны из любого из вариантов, представленных в настоящем документе для R_a , R_b , R_c , R_d или R_e , отличных от водорода). Более предпочтительно, от двух до четырех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляют собой водород и оставшиеся представляют собой не водородные заместители.

[0070] В конкретной группе соединений формулы I, если R_c представляет собой группу формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$, то R_b и R_d не могут быть группой формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$.

[0071] В другой группе соединений формулы I, если один или оба из R_b и R_d представляет собой группу формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$ как определено в настоящем документе, то R_c не может быть группой формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$.

[0072] В конкретной группе соединений формулы I:

(i) если R_c представляет собой группу формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$, то R_b и R_d не могут быть группой формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$; и/или

(ii) если один или оба из R_b и R_d представляет собой группу формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$, как определено в настоящем документе, то R_c не может быть группой формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$.

[0073] В другой конкретной группе соединений формулы I:

(i) если R_c представляет собой группу формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$, то R_b и R_d не могут быть группой формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$; и

(ii) если один из R_b и R_d представляет собой группу формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$, как определено в настоящем документе, то другой не может быть группой формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$ и R_c не может быть группой формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$.

[0074] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из N, O или S.

[0075] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, гетероциклическая группа представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из N, O или S. Наиболее предпочтительно, гетероциклическая группа представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из N, O или S [например, морфолинил (например, 4-морфолинил), пиперидинил, пиперазинил или пирролидинил],

[0076] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, R_1 такой, как определен в формуле I выше или как определен в любом параграфе (1) и/или (2) выше. В конкретной группе соединений по изобретению, R_1 такой, как определен в параграфе (1) выше. В другой конкретной группе соединений по изобретению, R_1 такой, как определен в параграфе (2) выше.

[0077] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, Q такой, как определен в формуле I выше или такой, как определен в любом из параграфов (3) - (14) выше.

[0078] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, R_a и R_e такие, как определены в любом из параграфов (15) - (26) выше. Более предпочтительно, R_a и R_e такие, как определены в любом из параграфов (16), (21), (22), (23) или (26) выше. Даже более предпочтительно, R_a и R_e такие, как определены в любом из параграфов (21), (22), (23) или (26) выше. Наиболее предпочтительно, R_a и R_e такие, как определены в параграфах (23) или (26) выше.

[0079] В конкретной группе соединений формулы I, R_a и R_e такие, как определены в параграфе (16) выше, и R_1 , Q, R_b , R_c , и R_d каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0080] В конкретной группе соединений формулы I, R_a и R_e такие, как определены в параграфе (21) выше, и R_1 , Q, R_b , R_c , и R_d каждый является таким, как определен в

формуле I выше.

[0081] В конкретной группе соединений формулы I, R_a и R_c такие, как определены в параграфе (22) выше, и R_1 , Q , R_b , R_c , и R_a каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0082] В конкретной группе соединений формулы I, R_a и R_c такие, как определены в параграфе (23) выше, и R_1 , Q , R_b , R_c , и R_a каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0083] В конкретной группе соединений формулы I, R_a и R_c такие, как определены в параграфе (26) выше, и R_1 , Q , R_b , R_c , и R_a каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0084] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, R_b и R_a такие, как определены в любом из параграфов (27) - (43) выше. Более предпочтительно, R_b и R_a такие, как определены в любом из параграфов (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42) или (43) выше. Даже более предпочтительно, R_a и R_c такие, как определены в любом из параграфов (39), (40), (41), (42) или (43) выше. Наиболее предпочтительно, R_a и R_c такие, как определены в параграфах (38) или (43) выше.

[0085] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (28) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0086] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (30) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0087] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (32) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0088] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (34) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0089] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (36) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0090] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (37) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0091] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (38) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0092] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (39) выше, и R_1 , Q , R_a , R_c , и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0093] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (40) выше, и R₁, Q, R_a, R_c, и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0094] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (41) выше, и R₁, Q, R_a, R_c, и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0095] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе (42) выше, и R₁, Q, R_a, R_c, и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0096] В конкретной группе соединений формулы I, R_b и R_d такие, как определены в параграфе(43) выше, и R₁, Q, R_a, R_c, и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0097] Соответственно, в любом из определений формулы I, представленных в настоящем документе, R_c такой, как определен в любом из параграфов (44) - (60) выше. Более предпочтительно, R_c такой, как определен в любом из параграфов (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59) или (60) выше. Даже более предпочтительно, R_c такой, как определен в любом из параграфов (56), (56), (57), (58), (59) или (60) выше. Наиболее предпочтительно, R_c такой, как определен в параграфах (58), (59) или (60) выше.

[0098] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (45) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[0099] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (47) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00100] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (49) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00101] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (51) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00102] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (53) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00103] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (55) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00104] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (56) выше, и R₁, Q, R_a, R_b, R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00105] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в

параграфе (57) выше, и R_1 , Q , R_a , R_b , R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00106] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (58) выше, и R_1 , Q , R_a , R_b , R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00107] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (59) выше, и R_1 , Q , R_a , R_b , R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00108] В конкретной группе соединений формулы I, R_c такой, как определен в параграфе (60) выше, и R_1 , Q , R_a , R_b , R_d и R_e каждый является таким, как определен в формуле I выше.

[00109] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I выше;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (27) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (44) выше.

[00110] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I выше;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (28) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (45) выше.

[00111] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (29) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (46) выше.

[00112] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (30) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (47) выше.

[00113] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (31) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (48) выше.

[00114] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (32) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (49) выше.

[00115] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (33) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (50) выше.

[00116] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (34) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (51) выше.

[00117] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (35) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (52) выше.

[00118] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (36) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (53) выше.

[00119] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (37) выше; и

R_e такой, как определен в параграфе (54) выше.

[00120] В конкретной группе соединений формулы I определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (38) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (54) выше.

[00121] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (39) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (58) выше.

[00122] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (41) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (58) выше.

[00123] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (40) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (59) выше.

[00124] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (43) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (59) выше.

[00125] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

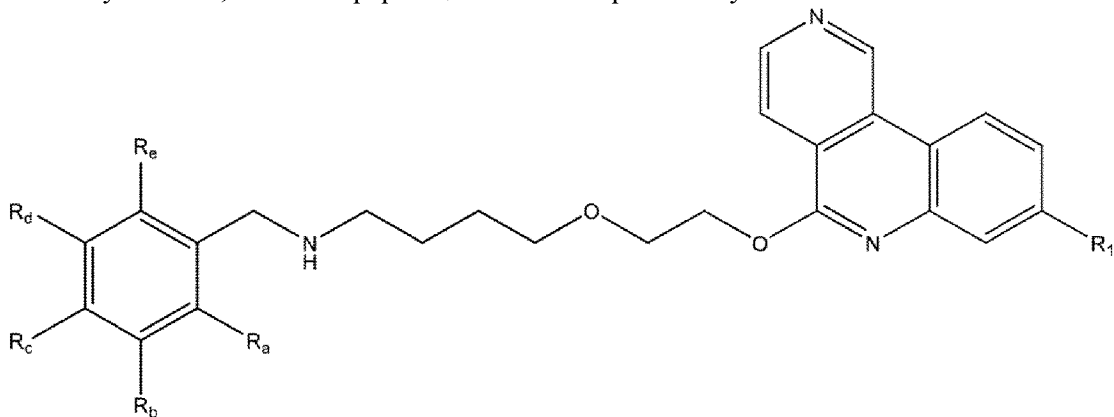
R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (40) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (60) выше.

[00126] В конкретной группе соединений формулы I, определенной в настоящем документе:

R_1 и Q оба такие, как определены в формуле I;
 R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;
 R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (43) выше; и
 R_c такой, как определен в параграфе (60) выше.

[00127] В конкретной группе соединений по изобретению, соединение

представляет собой соединение формулы I, определенной в настоящем документе, в котором Q такой, как определен в параграфе (11) выше, т.е. соединения имеют формулу Ic, показанную ниже, или его фармацевтически приемлемую соль:



(Ic)

где R₁, R_a, R_b, R_c, R_d и R_e каждый имеет одно из определений, представленных в настоящем документе.

[00128] В конкретной группе соединений формулы Ic:

R₁ выбран из -C(O)OH или -C(O)NH₂;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (23) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (36) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (50) выше.

[00129] В конкретной группе соединений формулы Ic:

R₁ выбран из -C(O)OH или -C(O)NH₂;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (26) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (38) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (54) выше.

[00130] В конкретной группе соединений формулы Ic:

R₁ выбран из -C(O)OH или -C(O)NH₂;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (20) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (40) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (58) выше.

[00131] В конкретной группе соединений формулы Ic:

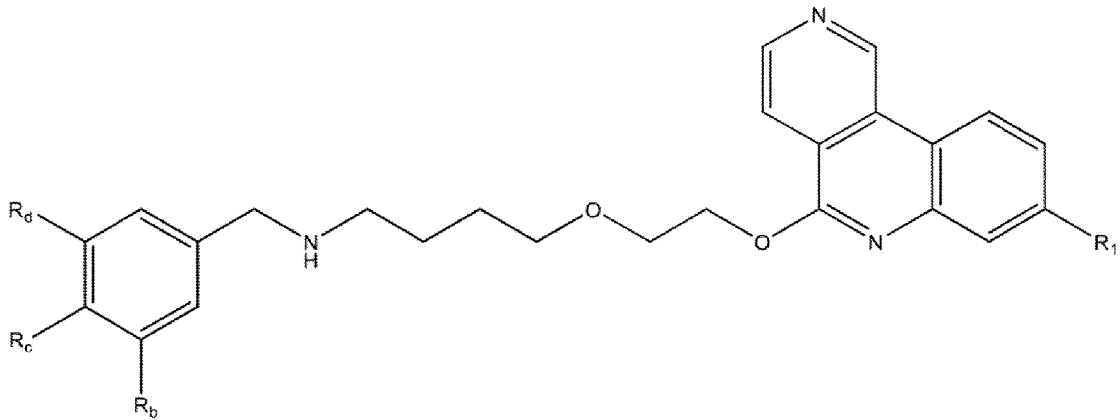
R₁ представляет собой -C(O)OH;

R_a и R_e оба такие, как определены в параграфе (20) выше;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (43) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (60) выше.

[00132] В конкретной группе соединений по изобретению, соединение представляет собой соединение формулы I, определенной в настоящем документе, в которой Q такой, как определен в параграфе (11) выше и R_a и R_e такие, как определены в параграфе (20) выше, т.е. соединения имеют формулу Id, показанную ниже, или его фармацевтически приемлемую соль:



(Id)

где R_1 , R_b , R_c и R_d каждый имеет одно из определений, представленных в настоящем документе выше.

[00133] В конкретной группе соединений формулы Id:

R_1 выбран из $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (36) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (50) выше.

[00134] В конкретной группе соединений формулы Id:

R_1 выбран из $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (38) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (54) выше.

[00135] В конкретной группе соединений формулы Id:

R_1 выбран из $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (40) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (58) выше.

[00136] В конкретной группе соединений формулы Id:

R_1 представляет собой $-C(O)OH$;

R_b и R_d оба такие, как определены в параграфе (43) выше; и

R_c такой, как определен в параграфе (60) выше.

[00137] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в настоящем документе, R_b и R_d выбраны из водорода или фтора.

[00138] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в настоящем документе, R_b и R_d представляют собой водород.

[00139] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в настоящем документе, R_b и R_d представляют собой фтор.

[00140] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в настоящем документе, R_c представляет собой $-OCF_3$.

[00141] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в настоящем документе, R_b и R_d выбраны из водорода или фтора и R_c представляет собой $-OCF_3$.

[00142] В конкретной группе соединений формулы I, Ic или Id, определенной в

настоящем документе, R_b и R_d представляют собой водород и R_c представляет собой -OCF₃.

[00143] В конкретной группе соединений формулы I, I_c или I_d, определенной в настоящем документе, R_b и R_d представляют собой фтор и R_c представляет собой -OCF₃.

[00144] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из соединений, описанных в разделе примеров настоящей заявки, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и, в частности, любое из следующих:

- 5-((2-(4-((2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((2-хлор-2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклобутоксibenзил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-(циклопентилокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
- 5-(2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-(2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-циано-4-циклобутоксibenзил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
- 5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-циано-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-циано-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)
 этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-циклобутокс)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)
 амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-хлор-3-(2-гидроксиэтокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((4-циклопропил-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)
 амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-
 карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропоксибензил)амино)бутокс)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокс)-4-(трифторметокси)бензил)амино)
 бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-циклобутокс)-3-(2-гидроксиэтокс)бензил)амино)бутокс)
 этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-4-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-циано-4-циклобутоксид)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(аминометил)-5-хлорбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-хлор-4-циклобутоксид)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((2-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((4-циклобутоксид)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)

амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((2-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-циано-3-циклопропилбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-хлор-4-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(2,2,2-трифторэтоксид)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-изопропоксибензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-(циклопентилокси)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((2-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((2-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((4-этокси-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)этокси)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 (S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метоксибензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 (R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этокси)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(3-(4-((3-гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-хлор-5-(2-цианопропан-2-ил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)

этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-бром-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-бром-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)
 этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-фтор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
 ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
 ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
 ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-бром-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
 ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(3-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
 ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-хлор-5-(2-цианопропан-2-
 ил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)
 этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-метил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)
 этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-(2-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-циклопропил)бензил)амино)бутокси)этил)
 амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-этоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)
 бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)

амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(S)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-бром-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-метил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-этилбензил)амино)бутокси)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(циклопропилметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(метоксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензил)амино)

бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(оксазол-4-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-циано-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(оксазол-4-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 (S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;
 (S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-карбамоил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-карбамоил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-((1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-((1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-((2-(4-((3-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;
 5-(2-(4-((3-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)

бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота; или

5-(2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид.

[00145] Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, определенных в настоящем документе, через необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или иным образом, с точки зрения конкретных вариантов осуществления, настоящее изобретение также может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, которые специально исключают указанные необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или конкретные варианты осуществления.

[00146] Соответственно, настоящее изобретение исключает любые конкретные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в настоящем документе.

Соли и сольваты

[00147] Соединения (включая конечные продукты и промежуточные соединения), описанные в настоящем документе, могут быть выделены и использованы *сами по себе*, или могут быть выделены в форме соли, предпочтительно, фармацевтически приемлемым солям. Следует понимать, что термины «соль(и)» и «форма(ы) соли», используемые сами по себе или в сочетании с другим термином или терминами, охватывают все неорганические и органические соли, включая промышленно приемлемые соли, как определено в настоящем документе, и фармацевтически приемлемые соли, как определено в настоящем документе, если не указано иное. Как используется в настоящем документе, промышленно приемлемые соли представляют собой соли, которые обычно подходят для производства и/или обработки (включая очистку), а также для транспортировки и хранения, но могут не быть солями, которые обычно вводят для клинического или терапевтического применения. Промышленно приемлемые соли могут быть получены в лабораторных масштабах, т.е. несколько граммов или меньше, или в большем масштабе, т.е. до и включительно килограмм и более.

[00148] Фармацевтически приемлемые соли, используемые в настоящем документе, представляют собой соли, которые обычно химически и/или физически

совместимы с другими ингредиентами, содержащими состав, и/или обычно физиологически совместимы с их реципиентом. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в лабораторных масштабах, т.е. несколько граммов или меньше, или в большем масштабе, т.е. до и включительно килограмма и более. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли не ограничиваются солями, которые обычно вводятся или одобрены FDA или эквивалентным зарубежным регулирующим органом для клинического или терапевтического применения у людей. Специалисту в данной области техники легко понять, что некоторые соли являются как промышленно приемлемыми, так и фармацевтически приемлемыми солями. Следует понимать, что все такие соли, включая смешанные формы солей, входят в объем заявки.

[00149] В одном варианте осуществления, соединения формулы I и их подформулы выделяют в виде фармацевтически приемлемых солей.

[00150] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по изобретению является, например, кислотно-аддитивная соль соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например, кислотно-аддитивная соль, например, с неорганической или органической кислотой, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по изобретению, которая является достаточно кислой, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[00151] В общем, соли по настоящей заявке можно получить *in situ* во время выделения и/или очистки соединения (включая промежуточные соединения) или путем отдельного взаимодействия соединения (или промежуточного соединения) с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием (в зависимости от ситуации) и выделения образовавшейся таким образом соли. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти не ионизированной. На практике, различные соли могут быть осаждены (с или без добавления одного или нескольких соразтворителей и/или антирастворителей) и собраны фильтрацией, или соли могут быть восстановлены выпариванием растворителя(ей). Соли по настоящей заявке также могут быть образованы посредством «солевого переключателя» или реакции ионного обмена/двойного замещения, т.е. реакции, в которой один ион замещается (полностью или частично) другим ионом того же заряда. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соли могут быть получены и/или выделены с использованием одного способа или комбинации способов.

[00152] Типовые соли включают, но не ограничены ими, ацетат, аспарат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камзилат, цитрат, эдизилат,

эсилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат, тозилат, трифторацетат и подобные. Другие примеры типовых солей включают катионы щелочных или щелочноземельных металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, натрий, литий, калий, кальций, магний и подобные, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, лизин, аргинин, бензатин, холин, трометамин, диоламин, глицин, меглумин, оламин и подобные.

[00153] Некоторые соединения Формулы I и ее подформулы могут существовать как в сольватированных, так и в не сольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают описанной в настоящем документе биологической активностью.

Полиморфы

[00154] Также следует понимать, что некоторые соединения Формулы I и ее подформулы могут проявлять полиморфизм, и что изобретение охватывает все такие формы, которые обладают описанной в настоящем документе биологической активностью.

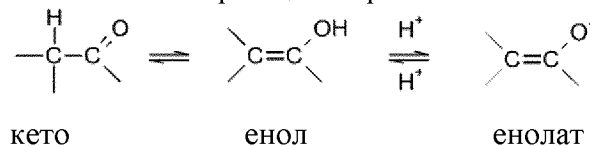
N-оксиды

[00155] Соединения Формулы I и ее подформулы, содержащие аминую функциональную группу, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в настоящем документе на соединение Формулы I и ее подформулы, которое содержит аминую функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или более одного атома азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы обработкой соответствующего амина окислителем, таким как, но не ограничиваясь ими, перекись водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены по методике L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой соединение амина подвергают реакции с *m*-хлорпероксибензойной кислотой (МХПБК), например, в инертном растворителе, таком как, но не ограничиваясь, дихлорметан.

Таутомеры

[00156] Соединения формулы I и ее подформулы могут существовать в ряде различных таутомерных форм, и ссылки на соединения Формулы I и ее подформулы включают все такие формы. Во избежание сомнений, когда соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна конкретно описана

или показана, все остальные, тем не менее, охватываются Формулой I и ее подформулами. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные- и енолатные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показано ниже), пиримидон/гидроксипиримидин, имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энетiol и нитро/аци-нитро.



Изомеры

[00157] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную форму, но отличаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве называются «изомерами». Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереомерами», и те, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, оно связано с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описывается правилами R- и S-секвенирования Кана и Прелога или образом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначается как правовращающий или левовращающий (т.е., как (+) или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде индивидуального энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

[00158] Некоторые соединения Формулы I и ее подформул могут иметь один или несколько асимметричных центров и, следовательно, могут существовать в ряде стереоизомерных конфигураций. Следовательно, такие соединения могут быть синтезированы и/или выделены в виде смесей энантиомеров, и/или в виде отдельных (чистых) энантиомеров, и, в случае двух или нескольких асимметричных центров, отдельных диастереомеров и/или смесей диастереомеров. Следует понимать, что настоящая заявка включает все такие энантиомеры и диастереомеры и их смеси во всех соотношениях.

Изотопы

[00159] Соединения по настоящему изобретению описаны в настоящем документе с использованием структурных формул, в которых конкретно не указаны массовые числа или изотопные соотношения составляющих атомов. По существу, предполагается, что настоящая заявка включает соединения, в которых составляющие атомы присутствуют в любом соотношении изотопных форм. Например, атомы углерода могут присутствовать в любом соотношении ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; атомы водорода могут присутствовать в любом соотношении ^1H , ^2H и ^3H ; и т.д. Предпочтительно, чтобы составляющие атомы в

соединениях по настоящему изобретению присутствовали в их естественных соотношениях изотопных форм.

Пролекарства и метаболиты

[00160] Соединения формулы I и ее подформул можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по изобретению. Пролекарство можно использовать для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по изобретению. Пролекарство может быть образовано, когда соединение по изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут образовываться на карбоксигруппе или гидроксильной группе в соединении Формулы I, и расщепляемые *in vivo* амидные производные, которые могут образовываться на карбоксигруппе или аминогруппе в соединении Формулы I и ее подформул.

[00161] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения Формулы I и ее подформул, как определено выше, когда становятся доступным посредством органического синтеза и когда становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления их пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает те соединения Формулы I, которые получают методами органического синтеза, а также те соединения, которые образуются в организме человека или животного путем метаболизма соединения-предшественника, то есть соединения Формулы I и ее подформул могут представлять собой соединение, полученное синтетически, или соединение, полученное метаболически.

[00162] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения Формулы I и ее подформул является такое, которое, на основании разумного медицинского заключения, является подходящим для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности.

[00163] Различные формы пролекарств были описаны, например, в следующих документах:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium

Series, Volume 14; и

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[00164] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения Формулы I и ее подформул, которое обладает карбоксильной группой, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения Формулы I, содержащий карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают сложные эфиры C₁₋₆-алкила, такие как, но не ограничиваясь ими, метил, этил и *трет*-бутил, C₁₋₆-алкоксиметилловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, метоксиметилловые эфиры, C₁₋₆-алканоилоксиметилловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, пивалоилоксиметилловые эфиры, 3-фталидиловые эфиры, C₃₋₈-циклоалкилкарбонилокси-C₁₋₆-алкиловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, циклопентилкарбонилоксиметилловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые эфиры, 2-оксо-1,3-диоксоленилметилловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметилловые эфиры и C₁₋₆-алкоксикарбонилокси-C₁₋₆-алкиловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, метоксикарбонилоксиметилловый и 1-метоксикарбонилоксиэтиловые эфиры.

[00165] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения Формулы I и ее подформул, которое обладает гидроксигруппой, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения Формулы I и ее подформул, содержащий гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры для гидроксильной группы, включают неорганические сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, фосфатные сложные эфиры (включая фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры для гидроксильной группы, включают C₁₋₁₀-алканоильные группы, такие как, но не ограничиваясь ими, ацетильную, бензоильную, фенилацетильную и замещенную бензоильную и фенилацетильную группы, C₁₋₁₀-алкоксикарбонильные группы, такие как, но не ограничиваясь ими, этоксикарбонильная, N, N-(C₁₋₆)₂карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей на фенилацетильных и бензоильных группах включают аминометил, N-алкиламинметил, N, N-диалкиламинметил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁₋₄-алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие простой эфир для гидроксигруппы, включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как, но не ограничиваясь ими, ацетоксиметильные и

пивалоилоксиметильные группы.

[00166] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы I и его подформул, которое обладает карбоксигруппой, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например амид, образованный с амином, таким как, но не ограничиваясь ими, аммиак, C₁₋₄ алкиламином, таким как, но не ограничиваясь ими, метиламин, (C₁₋₄алкил)₂амином, таким как, но не ограничиваясь ими, диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, C₁₋₄алкокси-C₂₋₄-алкиламином, таким как, но не ограничиваясь ими, 2-метоксиэтиламин, фенил-C₁₋₄алкиламином, таким как, но не ограничиваясь ими, бензиламин, и аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, глицин, или их сложный эфир.

[00167] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения Формулы I и ее подформул, которое обладает аминогруппой, является, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогруппы включают, например, амид, образованный с C₁₋₁₀алканоильными группами, такими как, но не ограничиваясь ими, ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей на фенилацетильных и бензоильных группах включают аминометил, N-алкиламинметил, N, N-диалкиламинметил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C₁₋₄-алкил)пиперазин-1-илметил.

[00168] *In vivo* действие соединения Формулы I и ее подформул может частично проявляться одним или несколькими метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения Формулы I и ее подформул. Как указано выше, *in vivo* действие соединения Формулы I и ее подформул также могут проявляться посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

Фармацевтические композиции

[00169] Согласно дополнительному аспекту изобретения, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00170] Композиции по изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей, водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривентриального или внутримышечного введения или в виде суппозитория для ректального введения).

[00171] Композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычными

методами с использованием обычных фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[00172] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или профилактики пролиферативного состояния, упомянутого в настоящем документе, замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с этим состоянием.

[00173] Количество активного ингредиента, которое комбинируется с одним или несколькими эксципиентами для получения стандартной дозированной формы, обязательно будет варьироваться в зависимости от индивидуума, проходящего лечение, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно содержит от 0,5 мг до 1,5 г активного агента (более предпочтительно, от 0,5 до 600 мг, например, от 1 до 200 мг), соединенных с подходящим и удобным количеством эксципиентов, которое может варьироваться от примерно 5 до примерно 98 массовых процентов от общей массы композиции.

[00174] Размер дозы соединения Формулы I для терапевтических или профилактических целей будет, естественно, варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, возраста и пола животного или пациента и способа введения, в соответствии с известными принципами медицины.

[00175] Следует отметить, что дозировки и схемы дозирования могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению, и могут включать введение однократных или множественных доз, т.е. QD (один раз в день), BID (два раза в день) и т. д. в течение определенного периода времени (дней или часов). Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта или пациента может потребоваться корректировка конкретных схем дозирования с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение фармацевтических композиций. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящая заявка охватывает повышение дозы у одного и того же пациента, как это определено специалистом в данной области техники. Процедуры и процессы определения подходящей(их) дозировки(ок) и схемы(схем) дозирования хорошо известны в соответствующей области техники и могут быть легко установлены специалистом в данной области техники. Таким образом, специалист в данной области техники легко поймут и признают, что диапазоны доз, изложенные в настоящем документе, являются только примерными и не предназначены для ограничения объема или практики фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе.

[00176] При использовании соединения по настоящему изобретению в терапевтических или профилактических целях, его обычно вводят так, чтобы была получена суточная доза в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, если это необходимо, разделенными дозами. Обычно при применении парентерального пути вводят более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного или внутривенного введения обычно будет использоваться доза в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогично, для ингаляционного введения будет использоваться доза в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела.

[00177] Для соединений по настоящему изобретению особенно подходит пероральное введение. Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в виде таблеток, капсул или раствора для перорального введения. Соответственно, соединение по настоящему изобретению составлено в стандартной дозированной форме (например, таблетка или капсула) для перорального введения. Обычно стандартные лекарственные формы содержат от примерно 0,5 мг до 1,5 г соединения по настоящему изобретению.

Синтез

[00178] Соединения по настоящему изобретению можно получить любым подходящим методом, известным в данной области техники. Конкретные способы получения соединений формулы I, определенных в настоящем документе, показаны ниже и в сопроводительных примерах.

[00179] В описании способов синтеза, описанных в настоящем документе, и в любых упомянутых способах синтеза, которые используются для получения исходных материалов, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и методы обработки могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00180] Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с используемыми реагентами и условиями реакции.

[00181] Следует понимать, что во время синтеза соединений по настоящему изобретению в процессах, определенных в настоящем документе, или во время синтеза определенных исходных материалов, может оказаться желательным защитить определенные группы заместителей для предотвращения их нежелательной реакции. Квалифицированный химик поймет, когда такая защита необходима, и как такие защитные группы могут быть установлены на место, и затем удалены.

[00182] Примеры защитных групп можно увидеть во множестве общих текстов по этой теме, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы могут быть удалены любым удобным способом, описанным в литературе или известным специалисту в области химии, который подходит для удаления рассматриваемой защитной группы, где такие методы выбраны так, чтобы

обеспечить удаление защитной группы с минимальным нарушением групп в других местах молекулы.

[00183] Таким образом, если реагенты включают, например, такие группы, как амино, карбокси или гидроксильные, может оказаться желательным защитить группу в некоторых реакциях, упомянутых в настоящем документе.

[00184] В качестве примера, подходящая защитная группа для амино- или алкиламиногруппы представляет собой, например, ацильную группу, например, алканоильную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, ацетил, алкоксикарбонильную группу, например, метоксикарбонильную, этоксикарбонильную или трет-бутоксикарбонильную группу, арилметоксикарбонильную группу, например, бензилоксикарбонил, или ароильную группу, например бензоил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно изменяются в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоил или алкоксикарбонильная группа или ароильная группа, могут быть удалены, например, гидролизом с подходящим основанием, таким как, но не ограничиваясь ими, гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, обработкой подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, гидрированием над катализатором, таким как палладий на угле, или обработкой кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть удалена обработкой алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

[00185] Подходящей защитной группой для гидроксильной группы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия защиты для вышеуказанных защитных групп обязательно будут меняться в зависимости от выбора защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, гидролизом подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например гидроксид лития, натрия, или аммиак. Альтернативно, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, гидрированием над таким катализатором, как палладий на угле.

[00186] Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, эстерифицирующая группа, например метильная или этильная группа, которая может быть удалена, например, гидролизом с основанием, таким как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которая может быть удалена, например, обработкой кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которая может быть удалена, например, гидрированием над

таким катализатором, как палладий на угле.

[00187] Смолы также можно использовать в качестве защитной группы.

[00188] Методика, используемая для синтеза соединения формулы (I), будет варьироваться в зависимости от природы R_1 , Q, R_a , R_b , R_c , R_d и R_e и любых замещающих групп, связанных с ними. Подходящие способы их получения описаны далее в прилагаемых Примерах.

[00189] Как только соединение формулы (I) было синтезировано любым из процессов, определенных в настоящем документе, процессы могут дополнительно включать одну или несколько дополнительных стадий:

(i) удаление любых присутствующих остаточных защитных групп; или необязательно, превращение любых присутствующих групп COOMe (например, в положении R_1) в CONH₂;

(ii) превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);

(iii) образование фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата соединения формулы I; и/или

(iv) образование пролекарства соединения формулы I.

[00190] Пример (ii) выше представляет собой синтез соединения формулы (I) с последующей дальнейшей реакцией одной или нескольких групп R_1 , Q, R_a , R_b , R_c , R_d и R_e для изменения природы группы и получения альтернативного соединения формулы (I).

[00191] Полученные соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены с использованием методов, хорошо известных в данной области техники.

[00192] Согласно дополнительному аспекту изобретения, предложен способ получения соединения формулы (I), как описано выше, который включает:

(a) получение соединения формулы (I) взаимодействием соединения формулы (III) с соединением формулы (II), при необходимости, с последующей подходящей стадией снятия защиты:

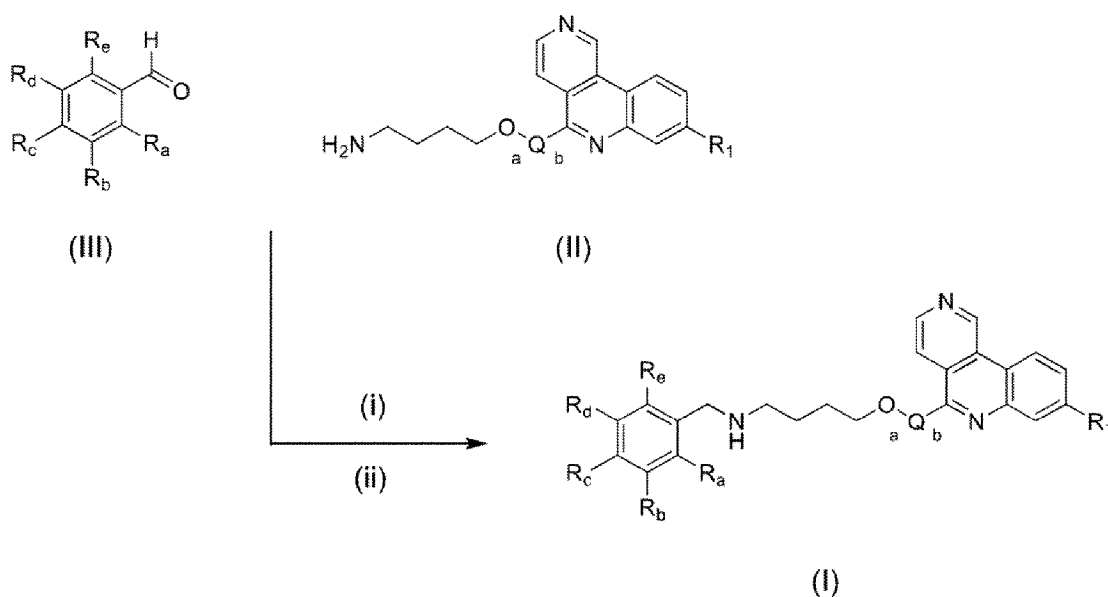


Схема 1

где aQ_b и R_{a-e} такие, как описаны выше, и R_1 может быть $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ или CO_2PG , защищенной формой $-\text{CO}_2\text{H}$, где PG представляет собой метил; или

(b) получение соединения формулы (I) взаимодействием соединения формулы (IV) с соединением формулы (V), при необходимости, с последующей подходящей стадией снятия защиты:

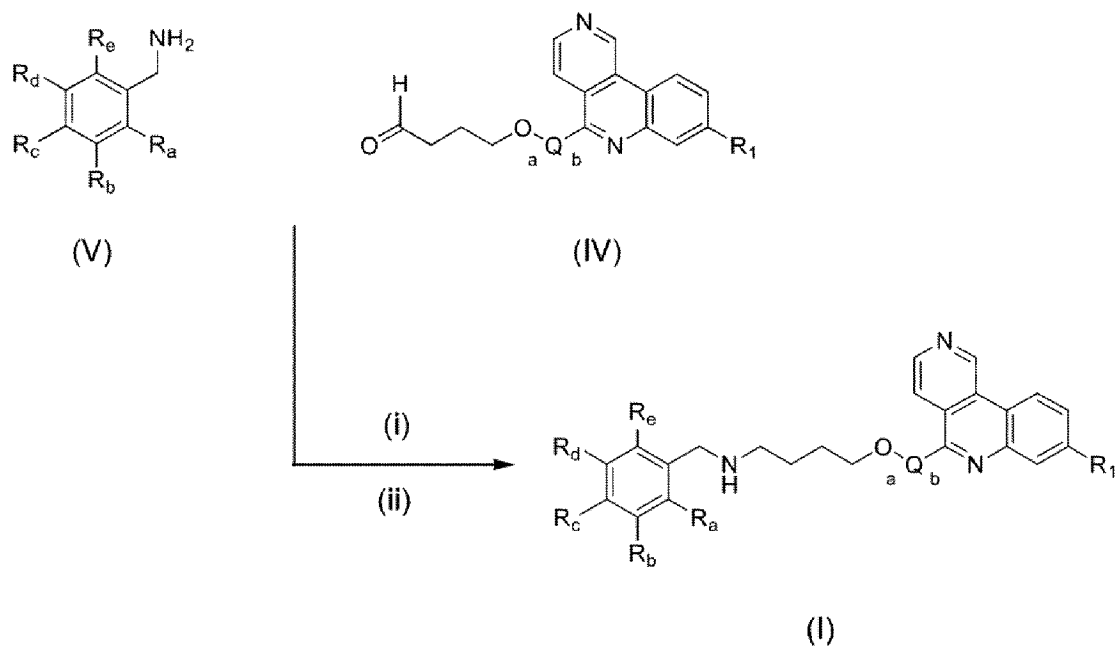


Схема 2

где aQ_b и R_{a-e} такие, как описаны выше, и R_1 может быть $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ или CO_2PG , защищенной формой $-\text{CO}_2\text{H}$, где PG представляет собой метил; или

(с) получение соединения формулы (I) взаимодействием соединения формулы (VII) с соединением формулы (VI), при необходимости, с последующей подходящей стадией снятия защиты:

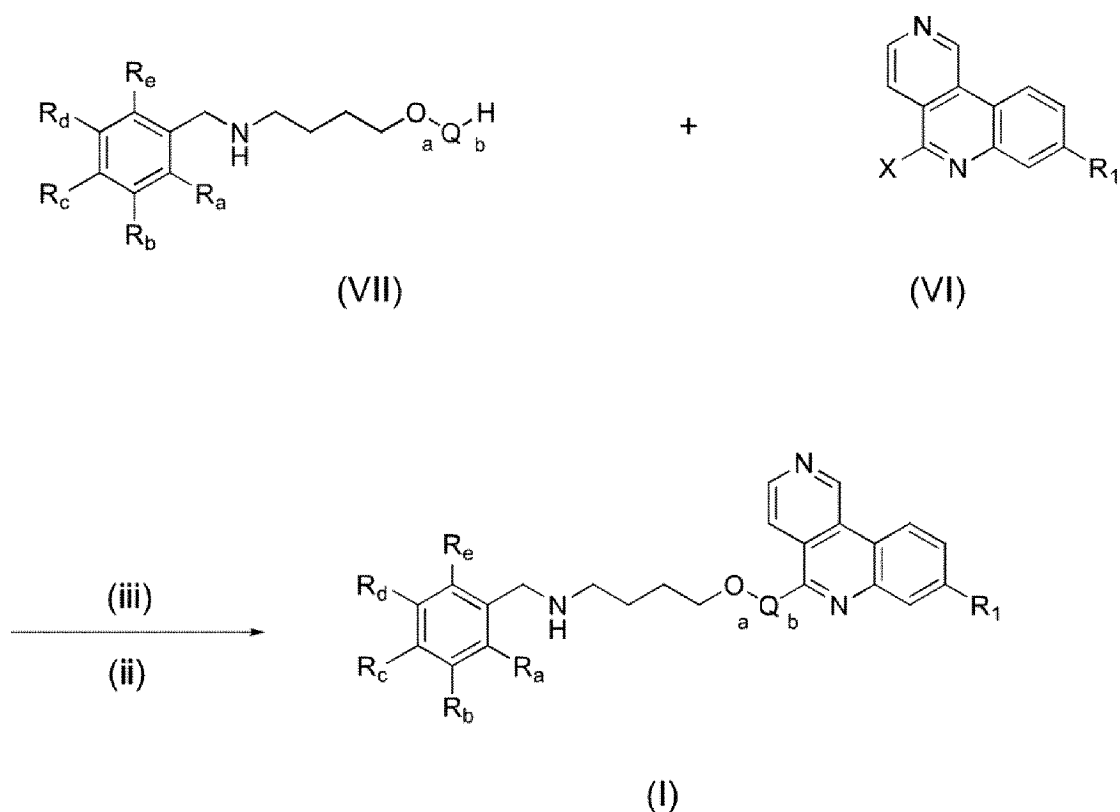


Схема 3

где ${}_aQ_b$ и R_{a-e} такие, как описаны выше, и R_1 может быть $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ или CO_2PG (где PG представляет собой метил), защищенной формой- CO_2H ,

[00193] В процессе (a) выше:

Стадия (i) включает стадию восстановительного аминирования, которая обычно включает образование имина в спиртовом растворителе, с или без кислоты или основания, с последующим восстановлением реагентом на основе гидроксида. Предпочтительные условия включают триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия в метаноле с или без ацетата натрия или ДИПЭА при температуре от 0°C до 50°C .

Если R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{PG}$, стадия (ii) включает реакцию гидролиза с подходящим неорганическим гидроксидом в смеси воды и спиртового растворителя. Предпочтительные условия включают гидроксид лития в метаноле с водой при комнатной температуре.

[00194] В процессе (b) выше:

Стадии (i) и стадии (ii) включают стадию восстановительного аминирования с последующей подходящей стадией снятия защиты, при необходимости, как описано в процессе (a).

[00195] В процессе (c) выше:

Стадия (iii) включает реакцию ароматического замещения, которая обычно включает основание в подходящем органическом растворителе. Предпочтительные условия включают NaN в ТГФ при температуре от 0°C до 60°C .

Если используется защитная группа, стадия (ii) включает реакцию снятия защиты. Если PG представляет собой Вос группу, предпочтительные условия включают HCl в 1,4-

диоксане.

[00196] Соединения формулы (II), (III), (IV), (V), (VI) или (VII) либо коммерчески доступны, либо получены в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, либо получены в соответствии с литературными данными.

Терапевтическое использование и предназначение

[00197] Соединения по настоящему изобретению являются эффективными ингибиторами казеинкиназы 2 альфа (СК2 α). Данные, показывающие ингибирование СК2 α для приведенных в качестве примера соединений, представлены в разделе сопровождающих примеров.

[00198] Соединения по настоящему изобретению предназначены для связывания с каталитическим АТФ сайтом СК2 α (для стимулирования мощного ингибирования фермента) и α D сайтом (для обеспечения высокого уровня селективности по сравнению с другими киназами) [Brear et al, Chem Sci 2016].

[00199] Соответственно, соединения формулы I полезны для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, в которых задействована активность СК2 α , таких как, например, но не ограничиваясь ими, лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений (например, рака), вирусных инфекций, воспаления, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенерации и регуляции циркадного ритма.

[00200] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, определенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения в терапии.

[00201] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α .

[00202] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α .

[00203] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α , где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00204] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль,

гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью СК2 α .

[00205] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью СК2 α .

[00206] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания или состояния, связанного с аберрантной активностью СК2 α , где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00207] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении пролиферативного нарушения (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусных инфекций, воспалительных заболеваний или состояний, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции циркадного ритма.

[00208] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении пролиферативных нарушений (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусных инфекций, воспалительных заболеваний или состояний, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции циркадного ритма.

[00209] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения пролиферативного нарушения (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусной инфекции, воспалительного заболевания или состояния, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции сердечного ритма, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00210] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении пролиферативного нарушения.

[00211] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении пролиферативного нарушения (например, рака или доброкачественных новообразований).

[00212] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения пролиферативного нарушения (например, рака или доброкачественных новообразований), где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00213] Термины «пролиферативное нарушение» и «пролиферативное состояние» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro*, так и *in vivo*.

[00214] Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничены ими, пред-злокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, но не ограничиваясь ими, рак, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных тканей) и атеросклероз. Можно лечить любой тип клеток, включая, но не ограничиваясь ими, легкие, толстую кишку, молочную железу, яичники, предстательную железу, печень, поджелудочную железу, мозг, кровь и кожу.

[00215] В некоторых аспектах настоящего изобретения, пролиферативным нарушением является рак, предпочтительно, рак, выбранный из рака легких, толстой/прямой кишки, молочной железы, яичников, простаты, печени, поджелудочной железы, головного мозга, крови, холангиокарциномы и рака кожи.

[00216] В конкретном аспекте изобретения, пролиферативным нарушением является рак толстой/прямой кишки, холангиокарцинома, рак яичников или предстательной железы.

[00217] В конкретном аспекте изобретения, пролиферативное нарушение представляет собой колоректальный рак.

[00218] В некоторых аспектах настоящего изобретения, пролиферативное нарушение представляет собой гемобластоз, включая: миелогенный и гранулоцитарный лейкоз (злокачественное поражение миелоидного и гранулоцитарного ряда лейкоцитов); лимфатический, лимфоцитарный и лимфобластный лейкоз (злокачественное поражение лимфоидного и лимфоцитарного ряда клеток крови); истинная полицитемия и эритремия (злокачественное поражение различных продуктов клеток крови, но с преобладанием эритроцитов); и миелофиброз.

[00219] Доброкачественным новообразованием могут быть, например, гемангиомы, гепатоцеллюлярная аденома, кавернозная гемангиома, фокальная узловая гиперплазия,

акустические невромы, нейрофиброма, аденома желчных протоков, цистанома желчных протоков, фиброма, липомы, лейомиомы, мезотелиомы, тератомы, миксомы, узловая регенеративная гиперплазия, трахомы, пиогенные гранулемы, родинки, миомы матки, аденомы щитовидной железы, адренкортикальные аденомы или аденомы гипофиза. Доброкачественное новообразование может представлять собой имплантаты эндометрия или кератокистозную одонтогенную опухоль.

[00220] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении рака.

[00221] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении рака.

[00222] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения рака, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00223] Рак может быть не метастатическим или метастатическим, и может представлять собой солидную опухоль или гематологический («жидкий») рак. Рак может, например, быть выбран из:

(1) Карциномы, включая, например, опухоли, происходящие из многослойного плоского эпителия (плоскоклеточные карциномы), и опухоли, возникающие внутри органов или желез (аденокарциномы). Примеры включают карциному молочной железы, толстой кишки, легких, предстательной железы, яичников, пищевода (включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному и плоскоклеточную карциному пищевода), базально-подобную карциному молочной железы, базальноклеточную карциному (форма рака кожи), плоскоклеточную карциному (различных тканей), карциному головы и шеи (включая, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточные карциномы), карциному желудка (включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному желудка, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта), перстневидно-клеточную карциному, карциному мочевого пузыря (включая переходно-клеточную карциному (злокачественное новообразование мочевого пузыря)), бронхогенную карциному, колоректальную карциному (включая, но не ограничиваясь ими, карциному толстой кишки и карциному прямой кишки), анальную карциному, карциному желудка, карциному легких (включая, но не ограничиваясь ими, мелкоклеточную карциному (SCLC) и немелкоклеточную карциному легких (NSCLC), аденокарциному легких, плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, бронхиолоальвеолярную карциному и мезотелиому), нейроэндокринные опухоли (включая, но не ограничиваясь ими, карциноиды желудочно-кишечного тракта, молочной

железы и других органов), аденокарциному, карциному щитовидной железы, карциному поджелудочной железы (включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному протоков поджелудочной железы, аденокарциному поджелудочной железы, ацинозно-клеточную карциному, внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование с инвазивной карциномой, муцинозное кистозное новообразование с инвазивной карциномой, островково-клеточную карциному и нейроэндокринные опухоли), карциному молочной железы (включая, но не ограничиваясь ими, протоковую карциному, дольковую карциному, воспалительную карциному молочной железы, светлоклеточную карциному, муцинозную карциному), карциному яичников (включая, но не ограничиваясь ими, эпителиальную карциному яичников или поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, включая серозную опухоль, эндометриоидную опухоль и муцинозную цистаденокарциному, опухоль стромы полового тяжа яичников), карциному печени и желчных протоков (включая, но не ограничиваясь ими, гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гемангиому), карциному предстательной железы, аденокарциному, опухоли головного мозга (включая, но не ограничиваясь ими, глиому, глиобластому и медуллобластому), герминогенные опухоли, карциному потовой железы, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, карциному почки (включая, но не ограничиваясь ими, почечно-клеточную карциному, светлоклеточную карциному и опухоль Вильмса), медуллярную карциному, протоковую карциному *in situ* или карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, карциному шейки матки, карциному матки (включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному эндометрия, папиллярную серозную карциному матки, светлоклеточную карциному матки, саркомы и лейомиосаркомы матки, смешанные мюллеровы опухоли), карциному яичка, остеогенную карциному, эпителиальную карциному, саркоматоидную карциному, карциному носоглотки, карциному гортани; плоскоклеточную карциному полости рта и ротоглотки;

(2) Саркомы, включая: остеосаркому и остеогенную саркому (кости); хондросаркому (хряща); лейомиосаркому (гладких мышц); рабдомиосаркому (скелетных мышц); мезотелиальную саркому и мезотелиому (мембранозной выстилки полостей тела); фибросаркому (фиброзной ткани); ангиосаркому и гемангиоэндотелиому (кровеносных сосудов); липосаркому (жировой ткани); глиому и астроцитому (нейрогенной соединительной ткани, найденной в головном мозге); миксосаркому (примитивной эмбриональной соединительной ткани); хордому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, саркому Юинга, мезенхимные и смешанные мезодермальные опухоли (смешанных типов соединительной ткани) и другие саркомы мягких тканей;

(3) Миеломы и множественной миеломы;

(4) Гемобластозов, включая: миелогенный и гранулоцитарный лейкоз (злокачественное новообразование миелоидного и гранулоцитарного ряда лейкоцитов);

лимфатический, лимфоцитарный и лимфобластный лейкоз (злокачественное поражение лимфоидного и лимфоцитарного ряда клеток крови); истинную полицитемию и эритремию (злокачественное новообразование различных продуктов клеток крови, но с преобладанием эритроцитов); миелофиброз.

(5) Лимфом, включая: ходжкинские и не ходжкинские лимфомы;

(6) Солидных опухолей нервной системы, включая медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую неврому, олигодендроглиому, менингиому, нейробластому и шванному;

(7) Меланомы, увеальной меланомы и ретинобластомы; и

(8) Смешанных типов, включая, например, аденосквамозную карциному, смешанную мезодермальную опухоль, карциносаркому или тератокарциному.

[00224] Соответственно, соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для лечения рака, выбранного из рака легких, толстой/прямой и прямой кишки, молочной железы, яичников, предстательной железы, печени, поджелудочной железы, головного мозга, крови, холангиокарциномы и рака кожи.

[00225] Более предпочтительно, рак выбран из рака толстой кишки/колоректального рака, рака предстательной железы, рака яичников или холангиокарциномы.

[00226] В конкретном аспекте настоящего изобретения, рак представляет собой колоректальный рак.

[00227] В конкретном аспекте настоящего изобретения, рак представляет собой холангиокарциному.

[00228] В другом аспекте настоящего изобретения, рак представляет собой гемобластоз.

[00229] Предполагается, что соединения по настоящему изобретению будут особенно подходящими для лечения рака с мутацией в пути wnt, например, колоректального рака или холангиокарциномы с мутацией в пути wnt (Di Maira et al, 2019).

[00230] Помимо СК2 α , имеющего очень хорошо охарактеризованную функцию в активности пути wnt, он также играет роль в других ключевых клеточных путях, которые, как известно, активируются при раке, таких как, но не ограничиваясь ими, ответ на повреждение ДНК (Ruzzene & Pinna, 2010; Montenarh, Transl. Cancer Res 2016). Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут найти дальнейшее применение при лечении нечувствительных к PARP опухолей при раке простаты/яичников.

[00231] СК2 α также недавно был идентифицирован как ключевой белок хозяина, необходимый для репликации вируса (например, в SARS-CoV2), и как таковой может представлять собой противовирусное лечение (Gordon et al. Nature 2020).

[00232] Таким образом, в другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически

приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, как определено в настоящем документе, для применения при лечении вирусной инфекции.

[00233] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает применение соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, при производстве лекарственного средства для применения при лечении вирусной инфекции.

[00234] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения вирусной инфекции, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I, как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[00235] Соответственно, вирус представляет собой коронавирус, например, SARS-CoV2.

Пути введения

[00236] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, будь то системно/периферически или местно (т.е. в месте желаемого действия).

[00237] Пути введения включают, но не ограничены ими, пероральный (например, проглатывание); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (например, пластырь, повязка и т.п.); трансмукозальный (например, пластырь, повязка и т.д.); интраназальный (например, назальный спрей); глазной (например, глазные капли, глазная мазь и т.д.); легочный (например, ингаляционная или инсуффляционная терапия, например, через аэрозоль, например, через нос или рот); ректальный (например, суппозиторий или клизма); вагинальный (например, пессарий); парентеральный, например, инъекция, включая подкожную, интрадермальную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсулярную, субкапсулярную, внутриглазничную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную и внутригрудинную; имплантация депо или резервуарной дозированной формы, например, подкожно или внутримышечно.

[00238] Соединения по настоящему изобретению особенно подходят для перорального введения.

Комбинированные терапии

[00239] Соединения по настоящему изобретению и их соли, сольваты, как определено выше, могут применяться в качестве единственной терапии или могут включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, один или несколько дополнительных терапевтических агентов, например, противоопухолевый агент.

[00240] В контексте лечения рака, в дополнение к соединению по изобретению, терапия может включать обычное хирургическое вмешательство или лучевую терапию

или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать одну или несколько из следующих категорий противоопухолевых агентов:

- другие антипролиферативные/противоопухолевые лекарственные средства и их комбинации, используемые в медицинской онкологии, такие как, но не ограниченные ими, алкилирующие агенты (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитромочевины); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как, но не ограниченные ими, фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозинарабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы полокиназы); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

- цитостатические агенты, такие как, но не ограниченные ими, антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как, но не ограниченные ими, финастерид;

- антиинвазивные агенты [например, ингибиторы семейства киназ c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилендиоксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530; международная патентная заявка WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и бозутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримаestat, ингибиторы рецепторной функции плазминогенного активатора урокиназы, или антитела к гепараназе];

- ингибиторы функции фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [Herceptin™], анти-EGFR антитело панитумумаб, анти-erbB1 антитело цетуксимаб [Эрбутикс, C225] и любые антитела к фактору роста или рецептору фактора роста, описанные Stern et al. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназы семейства EGFR, такие как, но не ограниченные ими, N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839),

N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как, но не ограниченные ими, лапатиниб), ингибиторы семейства факторов роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулиновых факторов роста; ингибиторы семейства тромбоцитарных факторов роста, такие как, но не ограниченные ими, иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонинкиназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как, но не ограниченные ими, ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы подачи клеточных сигналов через MEK и/или АКТ киназы, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl киназы, ингибиторы PI3 киназы, ингибиторы Plt3 киназы, ингибиторы CSF-1R киназы, ингибиторы киназы рецептора IGF (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы аврора киназы (например, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как, но не ограниченные ими, ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

- антиангиогенные агенты, такие как, но не ограниченные ими, агенты, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов [например, антитело против фактора роста эндотелиальных клеток сосудов бевацизумаб (Avastin™) и, например, ингибитор тирозинкиназы рецептора VEGF, такой как, но не ограниченный ими, вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), соединения, такие как, но не ограниченные ими, соединения, описанные в международных патентных заявках WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354 и соединения, действующие по другим механизмам (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha\beta3$ и ангиостатин)];

- агенты, повреждающие сосуды, такие как, но не ограниченные ими, Комбретастатин А4 и соединения, описанные в международных патентных заявках WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

- антагонист рецептора эндотелина, например, зиботентан (ZD4054) или атразентан;

- антисмысловые терапии, например, такие, которые направлены на мишени, перечисленные выше, такие как, но не ограниченные ими, ISIS 2503, антисмысловой anti-ras;

- подходы генной терапии, включая, например, подходы к замене аберрантных генов, таких как, но не ограниченных ими, аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы GDEPT (генно-направленной ферментной пролекарственной терапии), такие как, но не ограниченные ими, такие, которые используют цитозиндезаминазу, тимидинкиназу или бактериальный фермент нитроредуктазу, и подходы к повышению толерантности пациента к химиотерапии или лучевой терапии, такие как генная терапия

мультилекарственной резистентности; и

- иммунотерапевтические подходы, включая, например, подходы ex-vivo и in-vivo для повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как, но не ограниченные ими, трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы для уменьшения анергии Т-клеток подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, таких как, но не ограниченных ими, трансфицированные цитокинами дендритные клетки, подходы с использованием линий опухолевых клеток, трансфицированных цитокинами, и подходы с использованием анти-идиотипических антител.

[00241] В конкретном варианте осуществления, антипролиферативное лечение, как определено выше, может включать, в дополнение к соединению по изобретению, традиционную хирургию, или лучевую терапию, или химиотерапию.

[00242] В следующем конкретном варианте осуществления, антипролиферативное лечение, как определено выше, может включать, в дополнение к соединению по изобретению, стандартную химиотерапию для рассматриваемого рака.

[00243] В конкретном варианте осуществления, антипролиферативное лечение, как определено выше, может включать, в дополнение к соединению по изобретению, терапию ингибиторами K-ras и/или ингибиторами репарации повреждений ДНК (например, ингибиторами PARP).

[00244] Такое совместное лечение может быть достигнуто посредством одновременного, последовательного или отдельного дозирования отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных продуктах используют соединения настоящего изобретения в диапазоне доз, описанном выше, и другой фармацевтически активный агент в пределах его утвержденного диапазона доз.

[00245] Согласно этому аспекту изобретения, предложена комбинация для применения при лечении рака (например, рака, включающего солидную опухоль), содержащая соединение по изобретению, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и другой противоопухолевый агент.

[00246] Согласно этому аспекту изобретения, предложена комбинация для применения при лечении пролиферативного состояния, такого как, но не ограниченного ими, рак (например, рак, включающий солидную опухоль), содержащая соединение по изобретению, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и любой из противоопухолевых агентов, перечисленных в настоящем документе выше.

[00247] В дополнительном аспекте изобретения, предложено соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения при лечении рака в комбинации с другим противоопухолевым агентом, необязательно выбранным из перечисленных в настоящем документе выше.

[00248] В настоящем документе, где используется термин «комбинация», следует понимать, что он относится к одновременному, отдельному или последовательному

введению. В одном аспекте изобретения, «комбинация» относится к одновременному введению. В другом аспекте изобретения, «комбинация» относится к отдельному введению. В дальнейшем аспекте изобретения, «комбинация» относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или отдельным, задержка введения второго компонента не должна быть такой, чтобы привести к потере полезного эффекта комбинации. В одном варианте осуществления, комбинация относится к комбинированному продукту.

[00249] Согласно дополнительному аспекту изобретения, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в комбинации с противоопухолевым агентом (необязательно выбранным из перечисленных в настоящем документе выше) в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Биологическая активность

[00250] Биологический анализ, описанный в разделе примеров (Биологический анализ 1), можно использовать для измерения фармакологических эффектов соединений настоящего изобретения.

[00251] Хотя фармакологические свойства соединений формулы I изменяются в зависимости от структурных изменений, как и ожидалось, соединения по изобретению оказались активными в анализах, описанных в Биологическом анализе 1. В целом, соединения по изобретению демонстрируют IC_{50} 500 нМ или менее в анализе, описанном в Биологическом анализе 1, при этом предпочтительные соединения по изобретению демонстрируют IC_{50} 100 нМ или менее, и наиболее предпочтительные соединения по изобретению демонстрируют IC_{50} 30 нМ или менее.

[00252] Соединения по изобретению также могут демонстрировать активность в Анализе 3, описанном в прилагаемом разделе «Биологический анализ».

ПРИМЕРЫ

[00253] Теперь изобретение будет проиллюстрировано, но не ограничено, со ссылкой на конкретные варианты осуществления, описанные в следующих примерах. Соединения называются по общепринятой номенклатуре IUPAC или по названию поставщика химикатов.

[00254] Следующие синтетические процедуры предложены для иллюстрации используемых способов; для данного приготовления или стадии, используемый предшественник не обязательно может происходить из отдельной партии, синтезированной в соответствии с стадией данного описания.

Аналитические методы (АМ)

[00255] Если в примерах и препаратах приведены аналитические данные, используют следующие аналитические методы, если не указано иное.

[00256] Все спектры ЖХМС получают с применением одного из представленных ниже способов.

Способ 1 (AM1): (5-95 А-В_1,5 мин_220 & 254 нм): Инструмент: Agilent 1100\G1956A; Колонка: Kinetex@ 5 мкм EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,5 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Градиент проходит с 5% В; Градиент: 5-95% В с А, 0,8 мин; выдерживают при 95% В до 1,2 мин; 5% В за 1,21 мин и выдерживают при 5% В до 1,5 мин @1,5 мл/мин, 50°C.

Способ 2 (AM2): (5-95 А-В_1,5 мин_220 & 254 нм): Инструмент: Agilent 1200\G6110A; Колонка: Kinetex@ 5 мкм EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,5 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Градиент проходит с 5% В; Градиент: 5-95% В с А, 0,8 мин; выдерживают при 95% В до 1,2 мин; 5% В за 1,21 мин и выдерживают при 5% В до 1,5 мин @1,5 мл/мин, 50°C.

Способ 3 (AM3): (5-95 А-В_1,55 мин_220 & 254 нм): Инструмент: SHIMADZU LCMS-2020; Колонка: Kinetex EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,55 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Градиент проходит с 5% В; Градиент: 5-95% В с А, 0,8 мин; выдерживают при 95% В до 1,2 мин; 5% В за 1,21 мин и выдерживают при 5% В до 1,55 мин @ 1,5 мл/мин, 50°C.

Способ 4 (AM4): (5-95 А-В_1,5 мин_220 & 254 нм): Инструмент: Agilent 1200 LC/G1956A MSD; Колонка: Kinetex EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,5 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Градиент проходит с 5% В; Градиент: 5-95% В с А, 0,8 мин; выдерживают при 95% В до 1,2 мин; 5% В за 1,21 мин и выдерживают при 5% В до 1,5 мин @1,5 мл/мин, 50°C.

Способ 5 (AM5): (0-60 А-В_1,55 мин_220 & 254 нм): Инструмент: SHIMADZU LCMS-2020; Колонка: Kinetex EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,55 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в АЦН (об./об.). Градиент проходит с 0% В; Градиент: 0-60% В с А, 0,8 мин; выдерживают при 60% В до 1,20 мин; 0% В за 1,21 мин и выдерживают при 0% В до 1,55 мин @1,5 мл/мин, 50°C.

Способ 6 (AM6): (0-60 CD_2,20 мин_220 & 254 нм): Инструмент: SHIMADZU LCMS-2020; Колонка: Kinetex EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 2,20 мин; растворители: А) 0,025% NH₃•H₂O в воде (об./об.), В) ацетонитрил. Градиент проходит с 0% В; Градиент: 0-60% В с А, 1,2 мин; выдерживают при 60% В до 1,6 мин; 0% В за 1,61 мин и выдерживают при 0% В до 2,2 мин @1,5 мл/мин, 40°C.

Способ 7 (AM7): (5-95 C-D_1,5 мин_R_220&254_POS): Инструмент: SHIMADZU LCMS-2020; Колонка: Kinetex EVO C18 30×2,5 мм х 5 пм; время прогона: 1,5 мин; растворители А) 0,025% NH₃•H₂O в воде (об./об.) В) Ацетонитрил. Градиент проходит с 5% В. Градиент: 5-95% В с А 0,8 мин, выдерживают при 95% В до 1,2 мин; 5% В за 1,21 мин и выдерживают при 5% В до 1,5 мин @1,5 мл/мин, 40°C.

Способ 8 (AM8): (10-80 C-D_2,00 мин_220 & 254 нм): Инструмент: Agilent

1200\G6110A; Колонка: ACE Excel 5 C18 30×2,5 мм х 5 м; время прогона: 2,00 мин; растворители: А) 0,025% NH₃•H₂O в воде (об./об.), В) Ацетонитрил (об./об.). Градиент проходит с 10% В; Градиент: 10-80% В с А, 1,2 мин; выдерживают при 80% В до 1,6 мин; 10% В за 1,61 мин и выдерживают при 10% В до 2,00 мин @ 1,0 мл/мин, 40°C.

Способ 9 (AM9): (10-80 А-В_7 мин_220 & 254 нм): Инструмент: SHIMADZU LCMS-2020; Колонка: AB:Xtimate C18 30×2,5 мм х 3 м; время прогона: 7,0 мин; растворители: А) 0,0375% ТФК в воде (об./об.), В) 0,01875% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Градиент проходит с 10% В; Градиент: 10-80% В с А, 6,5 мин; выдерживают при 80% В до 7 мин; 10% В за 6,5 мин и выдерживают при 10% В до 7 мин @1,5 мл/мин, 50°C.

¹H ЯМР спектры получают на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц с применением остаточного не дейтерированного растворителя в качестве эталона и аннотируют с применением ACD Labs.

Способы очистки (PM)

Хроматография

| Способ очистки | Колонка | Элюент | Соотношение элюента |
|----------------|------------------|--------|---------------------|
| PM1 | SiO ₂ | ПЭ | 1 |
| PM2 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 1:1 |
| PM3 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 2:1 |
| PM4 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 3:1 |
| PM5 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 4:1 |
| PM6 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 5:1 |
| PM7 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 10:1 |
| PM8 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 13:1 |
| PM9 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 15:1 |
| PM10 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 16:1 |
| PM11 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 20:1 |
| PM12 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 30:1 |
| PM13 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 40:1 |
| PM14 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 50:1 |
| PM15 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 60:1 |
| PM16 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 80:1 |
| PM17 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 100:1 |
| PM18 | SiO ₂ | ПЭ:ЭА | 200:1 |

Условия ВЭЖХ с обращенной фазой

| Способ очистки (PM) | Колонка | Подвижная фаза | Градиент |
|---------------------|--|----------------------|--------------------|
| PM19 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм х 10 мкм | вода (0,05% HCl)-АЦН | 55%-75%, 12 мин |
| PM20 | Phenomenex luna C18 250×50 мм х 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 50%-70%, 10 мин |

| | | | |
|------|--|--|--------------------|
| PM21 | Phenomenex luna C18 250×50 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 20%-40%, 10 мин |
| PM22 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% HCl)-АЦН] | 10%-90%, 20 мин |
| PM23 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 11%-44%, 11 мин |
| PM24 | Phenomenex luna C18 250×50 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 15%-45%, 10 мин |
| PM25 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,075% ТФК)-АЦН | 12%42%, 9 мин |
| PM26 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,075% ТФК)-АЦН | 5%-35%, 9 мин |
| PM27 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 20%-40%, 10 мин |
| PM28 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,075% ТФК)-АЦН | 10%-40%, 9 мин |
| PM29 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 22%-42%, 10 мин |
| PM30 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 25%-45%, 10 мин |
| PM31 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 15%-35%, 10 мин |
| PM32 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 12%-32%, 10 мин |
| PM33 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 15%-45%, 7 мин |
| PM34 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 12%-42%, 7 мин |
| PM35 | Phenomenex luna C18 250×50 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 15%-45%, 9 мин) |
| PM36 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 1%-30%, 7 мин |
| PM37 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 18%-38%, 10 мин |

| | | | |
|------|--|--|--------------------|
| PM38 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 18%-38%, 20 мин |
| PM39 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 2%-32%, 7 мин |
| PM40 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 1%-22%, 10 мин |
| PM41 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 8%-38%, 7 мин |
| PM42 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 15%-25%, 7min |
| PM43 | Welch Xtimate C18 150×40 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 13%-43%, 10 мин |
| PM44 | Welch Xtimate C18 150×40 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 5%-25%, 10 мин |
| PM45 | Welch Xtimate C18 150×40 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 2%-32%, 10 мин |
| PM46 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 20%-30%, 7 мин |
| PM47 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 10%-90%, 20 мин |
| PM48 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 12%32%, 10 мин |
| PM49 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 22%32%, 7 мин |
| PM50 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 18%-28%, 7 мин |
| PM51 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 12%22%, 7 мин |
| PM52 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 10%-40%, 10 мин |
| PM53 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 6%-36%, 10 мин |
| PM54 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 23%-50%, 7 мин |

| | | | |
|------|--|---|---------------------|
| PM55 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 5%-33%, 7 мин |
| PM56 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 18%-38%, 20 мин |
| PM57 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 25%-55%, 10 мин |
| PM58 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 8%-28%, 10 мин |
| PM59 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 15%-45%, 8,5 мин |
| PM60 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 25%-55%, 8,5 мин |
| PM61 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 28%-58%, 8,5 мин |
| PM62 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 0%-30%, 8,5 мин |
| PM63 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 5%-35%, 8,5 мин |
| PM64 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 20%-50%, 8,5 мин |
| PM65 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 10%-40%, 10 мин |
| PM66 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 18%-48%, 8,5 мин |
| PM67 | Phenomenex luna C18 150×40 мм x 15 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 14%-44%, 11 мин |
| PM68 | Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-30%, 10 мин |
| PM69 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 3%-33%, 8,5 мин |
| PM70 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 2%-32%, 10 мин |
| PM71 | Shim-pack C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 8%-38%, 10 мин |

| | | | |
|------|--|--|---------------------|
| PM72 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-30%, 10 мин |
| PM73 | Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-25%, 10 мин |
| PM74 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 3%-33%, 10 мин |
| PM75 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 7%-35%, 10 мин |
| PM76 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 7%-37%, 10 мин |
| PM77 | Welch Xtimate C18 150×30 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 5%-35%, 11,5 мин |
| PM78 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 7%-37%, 10 мин |
| PM79 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 8%-38%, 11 мин |
| PM80 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 10%-40%, 11 мин |
| PM81 | Welch Xtimate C18 150×30 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 6%-36%, 11,5 мин |
| PM82 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 10%-90%, 20 мин |
| PM83 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 6%-36%, 11 мин |
| PM84 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 38%-68%, 11 мин |
| PM85 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 26%-55%, 9 мин |
| PM86 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 27%-57%, 9 мин |
| PM87 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-CAN | 11%-41%, 10 мин |
| PM88 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 19%-49%, 10 мин |

| | | | |
|--------|---|--|----------------------|
| PM89 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 13%-43%, 10 мин |
| PM90 | Welch Ultimate XB-SiOH 250×50 мм x 10 мкм | гептан-EtOH (0,5% гидроксид аммония) | 35%-75%, 10 мин |
| PM91 | Phenomenex luna C18 150 x 25 мм x 10 мм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 23%-53%, 11 мин |
| PM92 | Welch Xtimate C18 150 x 30 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 20%-50%, 11,5 мин |
| PM93 | Welch Ultimate XB-CN 250×70 мм x 10 мкм | гептан-EtOH (0,5% гидроксид аммония) | 40%-80%, 10 мин |
| PM94 | Welch Xtimate C18 150×30 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 14%-44%, 11,5 мин |
| PM95 | Welch Ultimate XB-SiOH 250×50 мм x 10 мкм | 0,5% гидроксид аммония в EtOH, гексан-EtOH | 25%-65%, 15 мин |
| PM96 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 7%-37%, 10 мин |
| PM97 | Welch Ultimate XB-SiOH 250×50 мм x 10 мкм | 0,5% гидроксид аммония в EtOH, гексан-EtOH | 20%-60%, 15 мин |
| PM98 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 32%-62%, 11 мин |
| PM99 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 30%-60%, 11 мин |
| PM 100 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 34%-64%, 11,5 мин |
| PM101 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 10%-40%, 11 мин |
| PM102 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 13%-43%, 11 мин |
| PM103 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 8%-38%, 11 мин |
| PM 104 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 17%-47%, 11 мин |
| PM105 | Welch Ultimate XB-CN 250×70 мм x 10 мкм | гексан-EtOH | 40%-80%, 15 мин |

| | | | |
|--------|--|--|--------------------|
| PM106 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 5%-35%, 10 мин |
| PM 107 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 3%-33%, 10 мин |
| PM108 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 30%-60%, 7 мин |
| PM109 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 8%-38%, 7 мин |
| PM110 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 27%-57%, 7 мин |
| PM111 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 16%-46%, 11 мин |
| PM112 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 20%-50%, 11 мин |
| PM113 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 22%-52%, 11 мин |
| PM114 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 12%-42%, 7 мин |
| PM115 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 14%-44%, 7 мин |
| PM116 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 15%-45%, 7 мин |
| PM117 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 13%-43%, 7 мин |
| PM118 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 17%-47%, 9 мин |
| PM119 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН | 25%-55%, 10 мин |
| PM120 | Phenomenex luna C18 150×40 мм x 15 мкм | вода (0,05% HCl)-АЦН | 10%-40%, 10 мин |
| PM121 | Shim-pack C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 17%-47%, 10 мин |
| PM122 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% HCl)-АЦН] | 10%-90%, 20 мин |

| | | | |
|-------|--|---|----------------------|
| PM123 | Phenomenex luna C18 150×40 мм x 15 мкм | вода (0,05% HCl)-АЦН | 10%-40%, 10 мин |
| PM124 | Welch Ultimate XB-SiOH 250×50 мм x 10 мкм | гексан-EtOH | 30%-70%, 15 мин |
| PM125 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 18%-48%, 11 мин |
| PM126 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 25%-55%, 11 мин |
| PM127 | Welch Ultimate XB-SiOH 250×50 мм x 10 мкм | гексан-EtOH | 35%-75%, 15 мин |
| PM128 | Waters Xbridge 150×50 мм x 10 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 23%-53%, 11 мин |
| PM129 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 6%-36%, 11,5 мин |
| PM130 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 17%-47%, 10 мин |
| PM131 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 21%-51%, 9 мин |
| PM132 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 18%-48%, 9 мин |
| PM133 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 10%-40%, 7 мин |
| PM134 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 20%-50%, 7 мин |
| PM135 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-33%, 11 мин |
| PM136 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-30%, 7 мин |
| PM137 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 24%-54%, 11,5 мин |
| PM138 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 8%38%, 10 мин |
| PM139 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 11%-41%, 11,5 мин |

| | | | |
|-------|--|--|---------------------|
| PM140 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 8%-38%, 11,5 мин |
| PM141 | Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 20%-40%, 10 мин |
| PM142 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 6%-36%, 10 мин |
| PM143 | Phenomenex Luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 28%58%, 10 мин |
| PM144 | Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 25%-45%, 10 мин |
| PM145 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 11%-41%, 10 мин |
| PM146 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-31%, 10 мин |
| PM147 | Unisil 3-100 C18 Ultra 150×50 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 13%-33%, 10 мин |
| PM148 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 13%-43%, 10 мин |
| PM149 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 15%-45%, 10 мин |
| PM150 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% МК) АЦН] | 10%90%, 20 мин |
| PM151 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% гидроксид аммония)-АЦН] | 10%90%, 20 мин |
| PM152 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 45%-70%, 8 мин |
| PM153 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 28%-58%, 10 мин |
| PM154 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 8%-28%, 7 мин |
| PM155 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 12%-32%, 7 мин |
| PM156 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 39%-69%, 10 мин |

| | | | |
|-------|--|--|--------------------|
| PM157 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 9%-39%, 10 мин |
| PM158 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 15%-45%, 7 мин |
| PM159 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 12%-42%, 10 мин |
| PM160 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 12%-42%, 7 мин |
| PM161 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 9%-39%, 10 мин |
| PM162 | Shim-pack C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 22%-42%, 10 мин |
| PM163 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 17%-47%, 7 мин |
| PM164 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 1%-30%, 7 мин |
| PM165 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 18%-48%, 10 мин |
| PM166 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 12%-42%, 7 мин |
| PM167 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 0%-25%, 7 мин |
| PM168 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 43%-73%, 10 мин |
| PM169 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 8%-38%, 2 мин |
| PM170 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 18%-48%, 7 мин |
| PM171 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 40%-70%, 9 мин |
| PM172 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 12%-42%, 10 мин |
| PM173 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 22%-52%, 7 мин |

| | | | |
|-------|--|--|--------------------|
| PM174 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 20%-50%, 7 мин |
| PM175 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 12%-42%, 2 мин |
| PM176 | Phenomenex luna C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН] | 46%-76%, 7 мин |
| PM177 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 22%-52%, 8 мин |
| PM178 | Phenomenex Synergi C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 11%-41%, 10 мин |
| PM179 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 23%-53%, 10 мин |
| PM180 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 28%-38%, 7 мин |
| PM181 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 60%-90%, 8 мин |
| PM182 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 25%-55%, 7 мин |
| PM183 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 45%-75%, 7 мин |
| PM184 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 13%-43%, 9 мин |
| PM185 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 24%-57%, 8 мин |
| PM186 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 32%-62%, 10 мин |
| PM187 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (10 мМ NH ₄ HCO ₃)-АЦН | 29%-59%, 10 мин |
| PM188 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 21%-51%, 10 мин |
| PM189 | Phenomenex luna C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН] | 25%-55%, 7 мин |
| PM190 | Phenomenex luna C18 150×40 мм x 15 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН] | 25%-55%, 11 мин |

| | | | |
|-------|--|---|--------------------|
| PM191 | Phenomenex luna C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН] | 30%-60%, 7 мин |
| PM192 | Waters Xbridge 150×25 мм x 5 мкм | вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-АЦН | 10%-40%, 9 мин |
| PM193 | Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм | вода (0,225% МК)-АЦН | 25%-55%, 7 мин |
| PM194 | Phenomenex luna C18 150×25 мм x 10 мкм | вода (0,5% ТФК)-АЦН] | 16%-46%, 11 мин |

Сокращения

[00257] Где используются следующие сокращения, применяются следующие значения:

АЦН означает ацетонитрил,

AcOH означает уксусную кислоту,

AlCh означает хлорид алюминия,

AM означает аналитический способ,

водн. означает водный,

9-BBN означает 9-борабицикло(3,3,5)нонан,

Woc₂O означает ди-трет-бутилдикарбонат,

Br₂ означает раствор брома,

CBr₄ означает тетрабромид углерода,

КДИ означает 1,1'-карбонилдиимидазол,

CHCl₃ означает дейтерированный хлороформ,

CsCO₃ означает карбонат цезия,

CsF означает фторид цезия,

CuI означает йодид меди,

ДХЭ означает дихлорэтан,

ДХМ означает дихлорметан,

ДИПЭА означает N, N-диизопропилэтиламин,

ДМАП означает диметиламинопиридин,

ДМЭ означает 1,2-диметоксиэтан,

ДМФ означает N, N-диметилформаид,

ПДМ означает периодинан Десса-Мартина,

ДМС означает диметилсульфид,

ДМСО означает диметилсульфоксид,

ДМСО-d₆ означает нейтрерированный диметилсульфоксид,

drpf означает 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин),

ЭА означает этилацетат,

EDCI означает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида,

EtOH означает этанол,

- МК означает муравьиную кислоту,
 Fmoc означает 9-флуоренилметоксикарбонил,
 ч означает часы,
 ЯМР означает ядерный магнитный резонанс
 ГАТУ означает гексафторфосфат 3-оксида (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния
 HCl означает хлористоводородную кислоту,
 HOEt означает 1-гидроксibenзотриазол,
 H₂O означает воду,
 H₂O₂ означает перекись водорода,
 ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию,
 KF означает фторид калия,
 K₂CO₃ означает карбонат калия,
 K₂SO₄ означает сульфат калия,
 АГЛ означает алюмогидрид лития,
 ЖХМС означает жидкостную хроматографию с масс спектрометрией
 LiOH·H₂O означает моногидрат гидроксида лития,
 мХПБК означает мета-хлорпероксибензойную кислоту,
 MeI означает метилйодид,
 MeOH означает метанол,
 MeOH-d₄ означает дейтерированный метанол,
 мин означает минуты
 MnO₂ означает диоксид марганца,
 МС означает молекулярные сита,
 МТБЭ означает метил-трет-бутиловый эфир,
 N₂ означает газообразный азот,
 NaN означает гидрид натрия,
 NH₄Cl означает хлорид аммония,
 NaHCO₃ означает бикарбонат натрия,
 NaNMDS означает бис(триметилсилил)амид натрия,
 NaOH означает гидроксид натрия,
 NaOMe означает метоксид натрия,
 Na₂SO₄ означает безводный сульфат натрия,
 n-BuLi означает n-бутиллитий,
 NCS означает N-хлорсукцинимид,
 Pd(PPh₃)₄ означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0),
 Pd(dppf)Cl₂ означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
 Pd(dppf)Cl₂·CHCl₃ означает комплекс [1,1'-
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
 ПЭ означает петролейный эфир,

PM означает способ очистки,
 POCl₃ означает оксихлорид фосфора
 ву означает время удержания,
 СЭМ означает силилэтоксиметил,
 SOCl₂ означает тионилхлорид,
 ХТБА означает хлорид тетрабутиламмония,
 ФТБА означает фторид тетрабутиламмония,
 ЙТБА означает йодид тетраметиламмония,
 ТЭА означает триэтиламин,
 ТФК означает трифторуксусную кислоту,
 ТФУА означает трифторуксусный ангирид,
 ТГФ означает тетрагидрофуран,
 ТСХ означает тонкослойную хроматографию,
 ТМЭДА означает N'-тетраметилэтилендиамин
 TMSCN означает триметилсилилцианид,
 ТЗР означает пропилфосфоновый ангидрид, и
 TsOH.H₂O означает моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты.

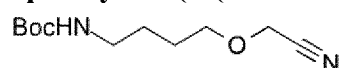
Получение промежуточных соединений

[00258] Следующие Примеры получения описывают способы, используемые для общих промежуточных соединений, требуемых для синтеза Примеров.

[00259] Соединение 1.1 может быть получено способом, описанным в J. Med. Chem. 2011, 54 (2), 635-654.

Синтез промежуточного соединения E

трет-бутил (4-(цианометокси)бутил)карбамат 1.19



К смеси трет-бутил (4-гидоксибутил)карбамат (7 г, 36,99 ммоль) и 2-бромацетонитрил (8,87 г, 73,98 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют оксид серебра(I) (18,55 г, 80,05 ммоль) и ЙТБА (2,94 г, 7,96 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют, фильтрат промывают водн. NaHCO₃ (100 мл), сушат с Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM7) с получением **соединения 1.19** (1,0 г, 4,38 ммоль, 11,8% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 4,56 (шс, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,62-3,59 (т, 2H), 3,18-3,13 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,58-1,53 (м, 2H), 1,45 (с, 9H) ч/млн.

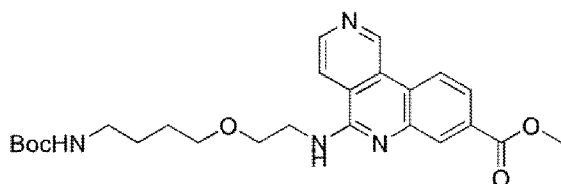
трет-бутил (4-(2-аминоэтокси)бутил)карбамат 1.20



К раствору **соединения 1.19** (1,0 г, 4,38 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют гидроксид аммония (2 мл, 25% масс.) и никель Ренея (100 мг, 1,17 ммоль) под защитой азота при 25°C. Суспензию дегазируют под вакуумом и продувают водородом три раза. Смесь перемешивают под азотом (45 ф/кв.д) при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют и

фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.20** (1 г) в виде зеленого масла, которое используют сразу на следующей стадии.

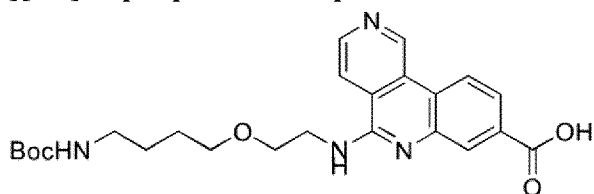
Метил 5-((2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат, 1.58



К раствору **соединения 1.1** (3,20 г, 11,74 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляют ДИПЭА (3,03 г, 23,48 ммоль) и **соединения 1.20** (3 г, 12,91 ммоль), последовательно при 25°C. Реакционную смесь затем нагревают до 75°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.58** (5 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,841$ мин, (469,3 [M+H]⁺), 63,4% чистота.

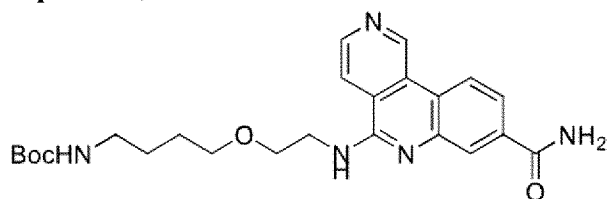
5-((2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота, 1.59



[00260] К раствору **соединения 1.58** (5 г, 10,67 ммоль) в ТГФ (15 мл), MeOH (15 мл) и воде (15 мл) добавляют NaOH (853,65 мг, 21,34 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь затем перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Органические растворители концентрируют *в вакууме* и оставшийся водный раствор подкисляют водн. HCl (1 N) до pH5. Полученный осадок собирают фильтрацией и сушат под вакуумом с получением **соединения 1.59** (4,5 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,808$ мин, (455,3 [M+H]⁺), 88,98% чистота.

трет-бутил (4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)амино)этокси)бутил)карбамат, 1.60

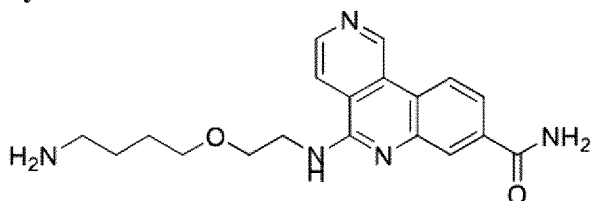


[00261] К перемешиваемому раствору **соединения 1.59** (4,5 г, 9,90 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляют ЭДКИ (2,85 г, 14,85 ммоль), НОВт (2,01 г, 14,85 ммоль), ДИПЭА (1,92 г, 14,85 ммоль) и NH₄Cl (2,12 г, 39,60 ммоль), последовательно при 20°C. Реакционную

смесь затем перемешивают в течение 3 ч при 20°C. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM19) с получением **соединения 1.60** (3,8 г, 6,70 ммоль, 67,6% выход, соль ТФК) в виде желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,758$ мин, (454,4 [M+H]⁺), 59,9% чистота.

**5-((2-(4-аминобутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид,
Промежуточное соединение E**



[00262] К раствору **соединения 1.60** (3,8 г, 8,38 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют раствор HCl в MeOH (4 M, 2,09 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь затем нагревают до 20°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением **Промежуточного соединения E** (2,8 г, 7,18 ммоль, 85,7% выход, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,229$ мин, (354,1 [M+H]⁺), 89,5% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.57

трет-бутил (4-(аллилокси)бутил)карбамат, 1.53



[00263] К раствору NaOH (2,11 г, 52,84 ммоль) в 1,4-диоксане (176,1 мл) добавляют трет-бутил N-(4-гидроксибутил)карбамат (10 г, 52,84 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (12,78 г, 105,68 ммоль), последовательно при 20°C. Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.53** (5,5 г, 23,98 ммоль, 45,4% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 5,93-5,82 (м, 1H), 5,27-5,20 (м, 1H), 5,16-5,11 (м, 1H), 4,70 (шс, 1H), 3,93-3,91 (м, 2H), 3,43-3,39 (т, 2H), 3,12-3,08 (м, 2H), 1,62-1,49 (м, 4H), 1,40 (с, 9H) ч/млн.

трет-бутил (4-(2-гидроксиэтокси)бутил)карбамат, 1.54

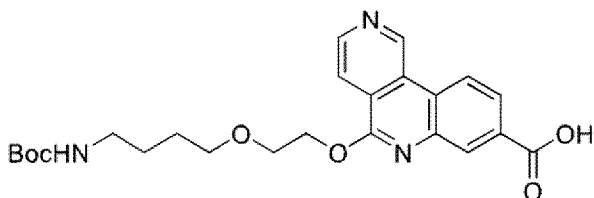


[00264] O₃ барботируют в раствор **соединения 1.53** (5,5 г, 23,98 ммоль) в ДХМ (50 мл) при -78°C пока смесь не станет синей, затем реакционную смесь нагревают до 0°C и медленно добавляют NaBH₄ (1,77 г, 46,79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакцию гасят водой (50 мл) и экстрагируют

ДХМ (80 мл × 2). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат над безводным Na₂SO₄, затем фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM3) с получением **соединения 1.54** (2,65 г, 11,36 ммоль, 47,4% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 4,78 (шс, 1H), 3,72-3,71 (м, 2H), 3,53-3,51 (т, 2H), 3,51-3,46 (т, 2H), 3,13-3,12 (м, 2H), 2,41 (шс, 1H), 1,66-1,50 (м, 4H), 1,42 (с, 9H) ч/млн.

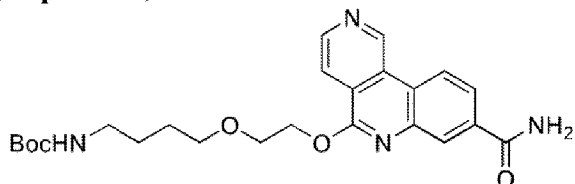
5-(2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота, 1.55



[00265] К смеси **соединения 1.54** (427,79 мг, 1,83 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют NaN (110,02 мг, 2,75 ммоль) одной порцией, затем **соединение 1.1** (500 мг, 1,83 ммоль), под защитой азота при 0°C. Смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM20) с получением **соединения 1.55** (300 мг, 645,44 мкмоль, 35,2% выход, 98,2% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,903 мин, (456,3 [M+H]⁺), 98,2% чистота.

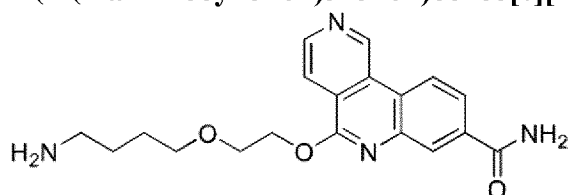
трет-бутил (4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)охи)этокси)бутил)карбамат, 1.56



[00266] К смеси **соединения 1.55** (300 мг, 645,44 мкмоль), хлорида аммония (51,79 мг, 968,16 мкмоль) и ДИПЭА (208,54 мг, 1,61 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют ГАТУ (294,50 мг, 774,53 мкмоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 11 ч под защитой азота. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM21) с получением **соединения 1.56** (250 мг, 473,03 мкмоль, 73,3% выход, 86,2% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,757 мин, (455,3 [M+H]⁺), 86,2% чистота.

5-(2-(4-аминобутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид, 1.57



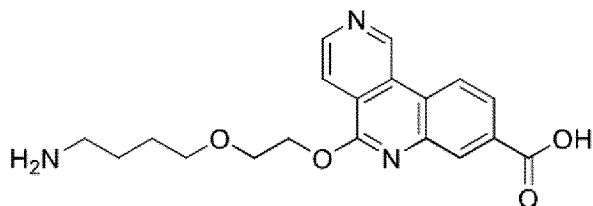
[00267] К смеси **соединения 1.56** (250 мг, 473,03 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляют ТФК (6,16 г, 54,03 ммоль, 4 мл) при 25°C и смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM21) с получением **соединения 1.57** (220 мг, 432,09 мкмоль, 91,3% выход, 92,1% чистота, соль ТФК) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,675$ мин, (355,2 [M+H]⁺), 92,1% чистота.

Синтез промежуточного соединения Q

5-(2-(4-Аминобутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

Промежуточное соединение Q

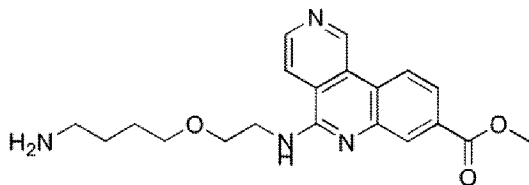


[00268] К раствору **соединения 1.55** (100 мг, 219,54 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (1 мл, 13,51 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **Промежуточного соединения Q** (100 мг, 213,03 мкмоль, 97% выход, соль ТФК) в виде коричневого твердого вещества, которое используют без очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,745$ мин, (356,3 [M+H]⁺), 79,9% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.154

Метил 5-((2-(4-аминобутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.154

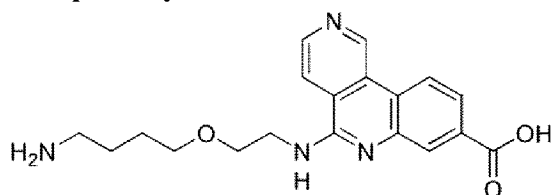


[00269] К раствору **соединения 1.58** (200 мг, 426,85 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляют раствор HCl в 1,4-диоксане (4 М, 5 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.154** (201 мг, соль HCl) в виде желтого масла, которое используют сразу без очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,673$ мин, (369,2 [M+H]⁺), 99% чистота.

Синтез промежуточного соединения R

5-((2-(4-Аминобутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота; Промежуточное соединение R

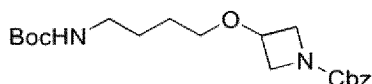


[00270] **Соединение 1.59** (4 г, 8,80 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (40,00 мл, 4 М) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Осадок собирают фильтрацией и сушат под вакуумом с получением **Промежуточного соединения R** (2,5 г, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,501$ мин, (354,9 [M+H]⁺), 96,1% чистота.

Синтез промежуточного соединения O

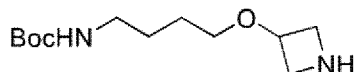
Бензил 3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)азетидин-1-карбоксилат 1.493



[00271] К смеси 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил 4-метилбензолсульфоната (77,3 г, 225,08 ммоль) (Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49 (14), 4183-4195), бензил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (31,09 г, 150,05 ммоль), ЙТБА (13,86 г, 37,51 ммоль) в толуоле (500 мл) и воде (100 мл) добавляют NaOH (60,02 г, 1,50 моль). Смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь разбавляют водой (1 л) и экстрагируют МТБЭ (200 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.493** (43,5 г, 76,6% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,35-7,26 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 4,74 (шс, 1H), 4,23-4,17 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 2H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,34 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,12-3,08 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 4H), 1,41 (с, 9H) ч/млн.

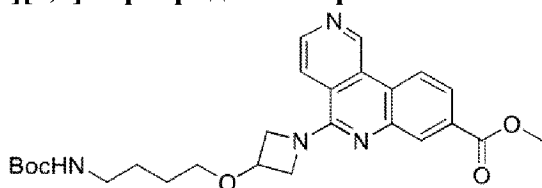
трет-Бутил (4-(азетидин-3-илокси)бутил)карбамат 1.494



[00272] К раствору **соединения 1.493** (43,5 г, 114,94 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляют 10% палладий на угле (5 г) под защитой азота при 20°C. Реакционную смесь дегазируют три раза и продувают водородом. Смесь гидрируют под одной атмосферой H₂ при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.494** (26,37 г, 93,9% выход) в виде светло-желтого масла, которое используют без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 4,89 (шс, 1H), 4,26-4,19 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,55 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,28 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 1,55-1,45 (м, 4H), 1,37 (с, 9H) ч/млн.

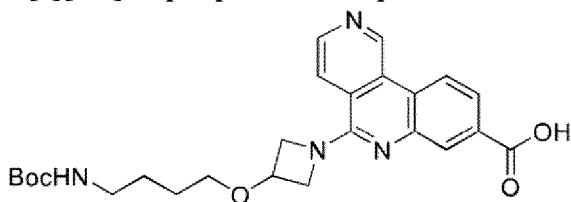
Метил 5-(3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.495



[00273] К раствору **соединения 1.1** (9,5 г, 34,84 ммоль) и **соединения 1.494** (11,07 г, 45,29 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляют ДИПЭА (22,51 г, 174,19 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в воду (600 мл) и перемешивают в течение 10 мин. Осадок собирают фильтрацией и сушат под вакуумом с получением **соединения 1.495** (14,1 г, 27,29 ммоль, 78,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,839$ мин, (481,3 [M+H]⁺), 93,3% чистота.

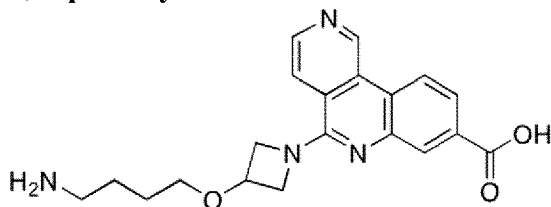
5-(3-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота 1.496



[00274] К смеси **соединения 1.495** (14,1 г, 29,34 ммоль) в ТГФ (100 мл), воде (100 мл) и MeOH (50 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (6,16 г, 146,71 ммоль), и реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и подкисляют до pH 5 водн. 1 М HCl. Осадок собирают фильтрацией и фильтровальную лепешку промывают водой и сушат под вакуумом с получением **соединения 1.496** (15,6 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,813$ мин, (467,3 [M+H]⁺), 98,7% чистота.

5-(3-(4-Аминобутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота; Промежуточное соединение O

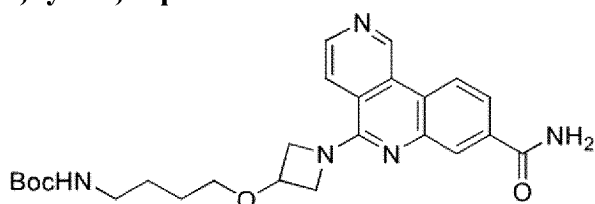


[00275] **Соединение 1.496** (7,6 г, 16,29 ммоль) в растворе HCl в диоксане (80,07 мл, 4 М) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* с получением **Промежуточного соединения O** (6,9 г, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМ5): $v_u=0,737$ мин, (367,2 [M+H]⁺), 99,3% чистота.

Синтез промежуточного соединения P

трет-Бутил (4-((1-(8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)азетидин-3-ил)окси)бутил)карбамат 1.497

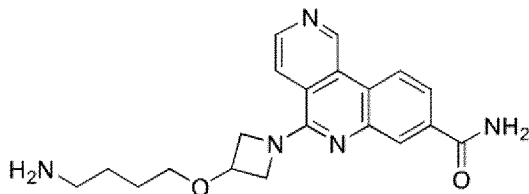


[00276] К раствору **соединения 1.496** (8 г, 17,15 ммоль), ГАТУ (15,65 г, 20,58 ммоль) и ДИПЭА (6,65 г, 51,44 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют NH_4Cl (917,27 мг, 17,15 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM22) с получением **соединения 1.497** (6,6 г, 14,05 ммоль, 81,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,793$ мин, (466,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 99,2% чистота.

5-(3-(4-Аминобутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

Промежуточное соединение Р

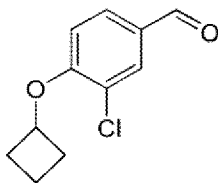


[00277] **Соединение 1.497** (6,6 г, 14,18 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (35 мл, 4 М) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **Промежуточного соединения Р** (5,5 г, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM5): $\text{vu}=0,690$ мин, (366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 92,4% чистота

Синтез промежуточного соединения 1.32

3-хлор-4-циклобутоксibenзальдегид 1.32

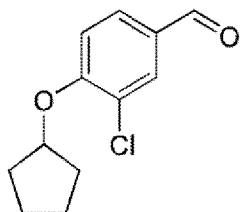


[00278] Смесь бромциклобутана (0,25 мл, 2,65 ммоль), 3-хлор-4-гидроксибензальдегида (200 мг, 1,28 ммоль) и карбоната калия (440 мг, 3,18 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM11) с получением **соединения 1.32** (134 мг, 49,8% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (AM1): $\text{vu}=0,969$ мин, (211,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 66,6% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.33

3-хлор-4-(циклопентилокси)бензальдегид 1.33

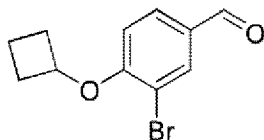


[00279] Смесь бромциклопентана (0,274 мл, 2,56 ммоль), 3-хлор-4-гидроксибензальдегида (200 мг, 1,28 ммоль) и карбоната калия (441 мг, 3,19 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в воду (60 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM11) с получением **соединения 1.33** (270 мг, 93,9% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=1,017$ мин, (266,0 [M+H₂O+Na]⁺), 96,9% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.47

3-бром-4-циклобутоксibenзальдегид 1.46

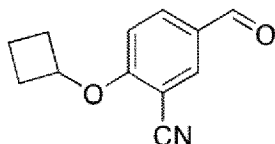


[00280] К смеси 3-бром-4-гидроксибензальдегида (1,0 г, 4,97 ммоль) и бромциклобутана (1,01 г, 7,46 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют карбонат калия (2,06 г, 14,92 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который выливают в воду (10 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с безводным Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM4) с получением **соединения 1.46** (1,0 г, 3,80 ммоль, 76,4% выход, 97% чистота) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,983$ мин, (257,0 [M+H]⁺), 86,62% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ : 9,79 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 2,61-2,48 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,99-1,65 (м, 2H) ч/млн.

2-циклобутокси-5-формилбензонитрил 1.47



[00281] К смеси **соединения 1.46** (200 мг, 783,98 мкмоль) в ДМФ (1 мл) добавляют цианид цинка (460,32 мг, 3,92 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (90,59 мг, 78,40 мкмоль), последовательно при 25°C под защитой азота. Реакционную смесь затем нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и

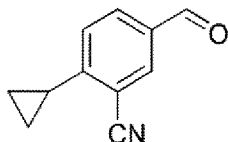
очищают (PM38) с получением **соединения 1.47** (80 мг, 397,57 мкмоль, 50,7% выход, 100% чистота) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,885$ мин, (202,0 [M+H]⁺), 100,0% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 9,88 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.52

2-циклопропил-5-формилбензонитрил 1.52



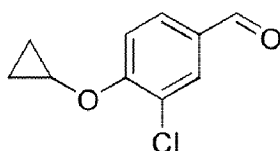
[00282] К смеси циклопропилбороновой кислоты (122,69 мг, 1,43 ммоль) и 2-бром-5-формилбензонитрила (200 мг, 952,26 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (77,77 мг, 95,23 мкмоль) и карбонат калия (263,22 мг, 1,90 ммоль), последовательно при 25°C под защитой азота. Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают преп-ТСХ (SiO₂, ПЭ:ЭА=3:1) с получением **соединения 1.52** (100 мг, 566,61 мкмоль, 59,5% выход, 97% чистота) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,808$ мин, (172,2 [M+H]⁺), 97,81% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 9,96 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,31-1,30 (м, 2H), 0,95-0,93 (м, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.90

3-Хлор-4-циклопропоксибензальдегид 1.90

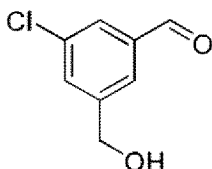


[00283] К раствору 3-хлор-4-фтор-бензальдегид (1,8 г, 11,35 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют карбонат калия (2,35 г, 17,03 ммоль) и циклопропанол (725,27 мг, 12,49 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.90** (120 мг, 610,28 мкмоль, 5% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 9,87 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 0,92 (д, J=4,5 Гц, 4H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.102

3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид, 1.102

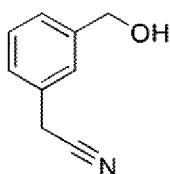


[00284] К смеси (3-бром-5-хлор-фенил)метанол (2 г, 9,03 ммоль) и ТМЭДА (2,10 г, 18,05 ммоль, 2,72 мл) в ТГФ (20 мл) добавляют *n*-BuLi (2,4 М, 7,53 мл) при -78°C по каплям, затем полученную смесь оставляют нагреваться до -20°C и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждают до -78°C и добавляют ДМФ (10 мл). Полученную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагируют ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.102** (400 мг, 2,34 ммоль, 26% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 9,99 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 4,80 (д, J=4,6 Гц, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.134

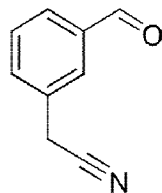
2-(3-(Гидроксиетил)фенил)ацетонитрил 1.133



[00285] К раствору метил 3-(цианометил)бензоат (1,5 г, 8,56 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют LiBH₄ (2 М, 12,84 мл, 25,69 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем нагревают до 70°C и перемешивают в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят водн. HCl (1 N, 50 мл) и экстрагируют ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.133** (1,0 г, 6,79 ммоль, 79,3% выход) в виде бесцветного масла.

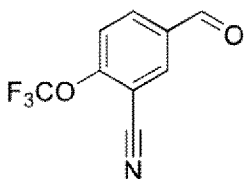
¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,35-7,18 (м, 4H), 4,65 (с, 2H), 3,68 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Формилфенил)ацетонитрил 1.134



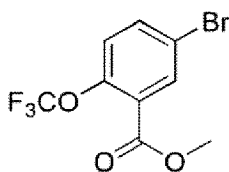
[00286] К раствору соединения **1.133** (500 мг, 3,40 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют оксид марганца (IV) (2,95 г, 33,97 ммоль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.134** (50 мг, 344,45 мкмоль, 10,1% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,05 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 2H), 3,86 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.136**5-Формил-2-(трифторметокси)бензонитрил 1.136**

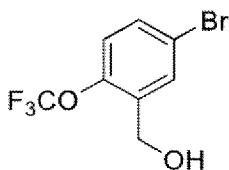
[00287] К раствору 3-бром-4-(трифторметокси)бензальдегида (500 мг, 1,86 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляют цианид цинка (0,82 г, 6,98 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (214,78 мг, 185,86 мкмоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду (50 мл). Водную смесь экстрагируют ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Полученный остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.136** (170 мг, 790,23 мкмоль, 42,5% выход) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,03 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.153**Метил 5-бром-2-(трифторметокси)бензоат, 1.150**

[00288] К охлажденному на льду раствору 5-бром-2-(трифторметокси)бензойной кислоты (2 г, 7,02 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляют SOCl₂ (1,67 г, 14,03 ммоль). Полученную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и полученный остаток разбавляют ЭА (100 мл). Органическую фазу промывают бикарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.150** (2,9 г) в виде желтого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 8,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=2,5, 8,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,0, 8,7 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H) ч/млн.

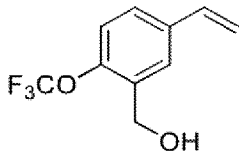
(5-Бром-2-(трифторметокси)фенил)метанол, 1.151

[00289] К раствору **соединения 1.150** (2,9 г, 9,70 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют LiAlH₄ (368,07 мг, 9,70 ммоль) при 0°C под азотом. Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь охлаждают до 0°C и разбавляют ЭА (10 мл).

Полученную смесь затем гасят водой (0,2 мл) затем добавлением водн. 10% NaOH (0,2 мл) и воды (0,6 мл). Добавляют безводный Na_2SO_4 (5 г), полученную суспензию перемешивают в течение еще 0,5 ч и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.151** (2,23 г, 8,23 ммоль, 84,8% выход) в виде белого твердого вещества, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=0,801$ мин, (290,3 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 85,1% чистота.

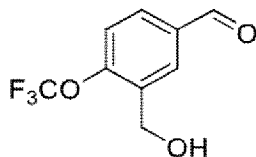
(2-(Трифторметокси)-5-винилфенил)метанол, 1.152



[00290] К раствору **соединения 1.151** (2,23 г, 8,23 ммоль) и трибутил(винил)станнана (2,61 г, 8,23 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (665,54 мг, 575,95 мкмоль) под защитой азота при температуре окружающей среды. Смесь нагревают до 95°C и перемешивают в течение 12 ч. Остаток выливают в насыщенный водный раствор KF (100 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин, затем экстрагируют ЭА (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 3), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.152** (1,43 г, 6,55 ммоль, 79,7% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,49 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,10-7,08 (дд, 1H), 6,61 (дд, $J=10,9, 17,6$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,12-2,04 (шс, 1H) ч/млн.

3-(Гидроксиметил)-4-(трифторметокси)бензальдегид, 1.153

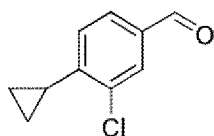


[00291] Озон барботируют в раствор **соединения 1.152** (500 мг, 2,29 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока смесь не станет синей. Затем добавляют диметилсульфид (1,42 г, 22,92 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM7) с получением **соединения 1.153** (326 мг, 1,48 ммоль, 64,6% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,93 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,79 (дд, $J=2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=1,8, 8,4$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,40 (шс, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.202

3-Хлор-4-циклопропилбензальдегид 1.202

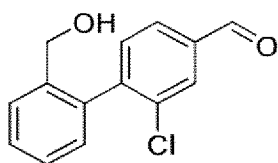


К смеси циклопропилбороновой кислоты (156 мг, 1,82 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляют 4-бром-3-хлор-бензальдегид (200 мг, 0,911 ммоль) затем добавляют K_2CO_3 (315 мг, 2,28 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (66 мг, 0,090 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазируют и продувают азотом три раза, затем ее нагревают до 80°C и перемешивают в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.202** (130 мг, 79% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 9,89 (с, 1H), 7,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 1,18-1,12 (м, 2H), 0,84-0,80 (м, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1,345

2-Хлор-2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид, 1.345

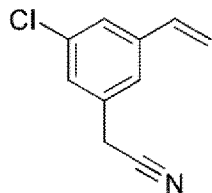


[00292] К смеси (2-(гидроксиметил)фенил)бороновой кислоты (250 мг, 1,65 ммоль), 4-бром-3-хлорбензальдегида (361 мг, 1,64 ммоль) и K_2CO_3 (569 мг, 4,12 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл), добавляют $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (67 мг, 0,082 ммоль). Реакцию дегазируют и продувают азотом три раза, затем реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.345** (400 мг, 98,6% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,05 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=1,6$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=0,8$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,47-7,44 (т, 1H), 7,38-7,34 (т, 1H), 7,14 (дд, $J=1,2$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 5,12 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,30-4,15 (квд, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.366

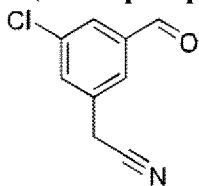
2-(3-Хлор-5-винилфенил)ацетонитрил 1.365



[00293] Смесь 2-(3-бром-5-хлорфенил)ацетонитрила (500 мг, 1,08 ммоль) (US2008221127A1), трибутил(винил)станнана (343,94 мг, 1,08 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (125 мг, 1,08 мкмоль) в толуоле (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 15 ч. Смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (100 мл) и затем экстрагируют ЭА (100 мл \times 2). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.365** (200 мг) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,37 (с, 1H), 7,23 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,62 (дд, 1H), 5,82 (д, $J=12$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 3,74 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.366

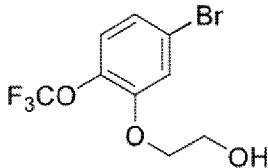


[00294] К раствору **соединения 1.365** (200 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) барботируют озон в течение 0,5 ч при -78°C ; реакционная смесь становится синей, затем ДМС (3,66 г, 58,91 ммоль) медленно добавляют к вышеуказанной смеси при -78°C . Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение еще 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.366** (150 мг, 835,18 мкмоль, 74,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,99 (с, 1H), 7,84 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.402

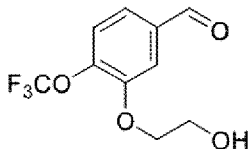
2-(5-Бром-2-(трифторметокси)фенокси)этанол 1.401



[00295] Смесь 5-бром-2-(трифторметокси)фенола (900 мг, 3,5 ммоль), 2-бромэтанола (0,63 мл, 8,87 ммоль) и K_2CO_3 (1,21 г, 8,73 ммоль) в ацетонитриле (18 мл) нагревают до 80°C и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.401** (850 мг, 80,6% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,8$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,2 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,90 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,71 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H) ч/млн.

3-(2-Гидроксиэтокси)-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.402



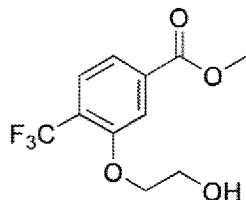
[00296] К смеси **соединения 1.401** (650 мг, 2,16 ммоль), ДМФ (315 мг, 4,32 ммоль) и ТМЭДА (500 мг, 4,31 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (1,76 мл, 2,5 М в гексане) при -70°C . Реакционную смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч, затем ее нагревают до 25°C и перемешивают в течение еще 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (1 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*.

Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.402** (48 мг, 6% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (AM2): $t_R=0,739$ мин, $(251,1 [M+H]^+)$, 66,6% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.406

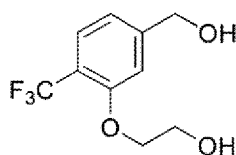
Метил 3-(2-гидроксиэтокси)-4-(трифторметил)бензоат 1.404



[00297] Смесь метил 3-гидрокси-4-(трифторметил)бензоата (1,1 г, 5,00 ммоль) (Journal of Medicinal Chemistry, **2005**, 48 (9), 3290-3312), 2-бромэтанол (0,71 мл, 10 ммоль) и K_2CO_3 (1,39 г, 10,03 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивают при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат выливают в воду (100 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *in vacuo*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.404** (850 мг, 64,4% выход) в виде коричневого масла.

ЖХМС (AM2): $t_R=0,779$ мин, $(286,9 [M+Na]^+)$, 100% чистота.

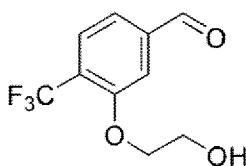
2-(5-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)фенокси)этанол 1.405



[00298] К смеси АГЛ (345 мг, 9,09 ммоль) в ТГФ (15 мл) при $0^\circ C$ добавляют **соединение 1.404** (800 мг, 3,03 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением воды (0,4 мл), затем 0,4 мл водн. раствора NaOH (10%) и воды (1,2 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют Na_2SO_4 и полученную суспензию перемешивают в течение еще 30 мин, фильтруют и фильтрат концентрируют *in vacuo* с получением **соединения 1.405** (600 мг) в виде коричневого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,02 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,41 (шс, 1H), 4,86 (шс, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,10 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=5,2$ Гц, 2H) ч/млн.

3-(2-Гидроксиэтокси)-4-(трифторметил)бензальдегид 1.406



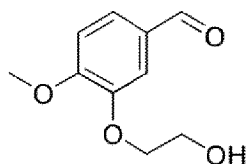
[00299] Смесь **соединения 1.405** (550 мг, 2,33 ммоль) и оксида марганца (IV) (2,02 г, 23,28 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч.

Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM5) с получением **соединения 1.406** (380 мг, 59,2% выход) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,08 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,90 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,76 (кв, $J=5,2$ Гц, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.410

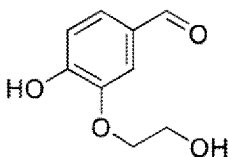
3-(2-Гидроксиэтокси)-4-метоксибензальдегид 1.408



Смесь 3-гидрокси-4-метокси-бензальдегида (8,8 г, 57,84 ммоль), 2-бромэтанола (8 мл, 113 ммоль) и K_2CO_3 (16 г, 116 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) перемешивают при 80°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM3) с получением **соединения 1.408** (7,8 г, 66,7% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,778$ мин, (197,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 97,2% чистота.

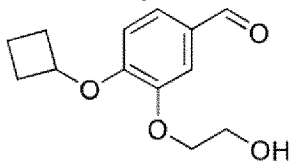
4-Гидрокси-3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид 1.409



[00300] К раствору **соединения 1.408** (7,7 г, 39,25 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляют AlCl_3 (26,18 г, 196,34 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь выливают в воду (300 мл) при 0°C и экстрагируют смесью растворителей ДХМ и MeOH (об./об.=10:1, 50 мл \times 10). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (400 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.409** (5,3 г, 74,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,699$ мин, (183,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 97,9% чистота.

4-Циклобутокси-3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид 1.410



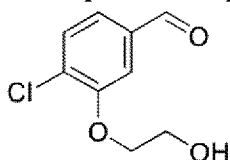
[00301] Смесь **соединения 1.409** (200 мг, 1,10 ммоль), бромциклобутана (296 мг, 2,19 ммоль) и K_2CO_3 (378 мг, 2,73 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл) и полученную смесь

экстрагируют ЭА (10 мл × 5). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM4) с получением **соединения 1.410** (250 мг, 96,4% выход) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,805$ мин, (237,6 [M+H]⁺), 98,5% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.412

4-Хлор-3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид, 1.412

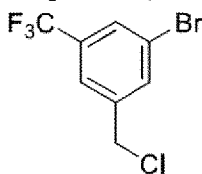


[00302] Смесь 4-хлор-3-гидрокси-бензальдегида (200 мг, 1,28 ммоль), 2-бромэтанола (0,2 мл, 2,82 ммоль) и K₂CO₃ (440 мг, 3,18 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.412** (240 мг, 93,6% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,723$ мин, (201,1 [M+H]⁺), 93,4% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.469

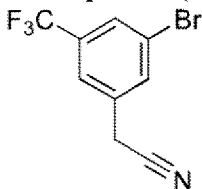
1-Бром-3-(хлорметил)-5-(трифторметил)бензол 1.466



[00303] К раствору (3-бром-5-(трифторметил)фенил)метанола (2 г, 7,84 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют SOCl₂ (1,87 г, 15,68 ммоль) при 0°C. Смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.466** (2 г, неочищенное) в виде черного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 7,75 (д, J=1,0 Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 4,59 (с, 2H) ч/млн.

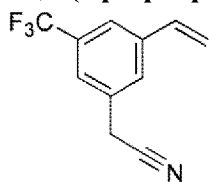
2-(3-Бром-5-(трифторметил)фенил)ацетонитрил 1.467



[00304] К раствору триметилсиланкарбонитрила (870,62 мг, 8,78 ммоль) и **соединения 1.466** (2 г, 7,31 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляют ФТБА (8,78 мл, 8,78 ммоль, 1 М в ТГФ). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.467** (1,48 г, 5,61 ммоль, 76,6% выход) в виде светло-желтого масла.

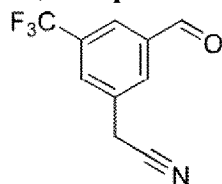
¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 7,77 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,83 (с, 2H)

ч/млн.

2-(3-(Трифторметил)-5-винилфенил)ацетонитрил 1.468

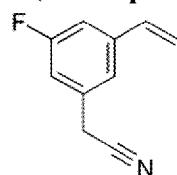
[00305] К раствору **соединения 1.467** (1,38 г, 5,23 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,21 г, 7,84 ммоль, 1,33 мл) в ДМЭ (20 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (382,42 мг, 522,64 мкмоль) и CsF (1,59 г, 10,45 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и перемешивают в течение 1 мин. Водную фазу экстрагируют ЭА (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM13) с получением **соединения 1.468** (500 мг, 2,37 ммоль, 45,3% выход) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,63 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,75 (дд, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 5,88 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,45 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-(трифторметил)фенил)ацетонитрил 1.469

[00306] Озон барботируют в раствор **соединения 1.468** (500 мг, 2,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока смесь не станет синей. После продувания избытком озона, ДМС (1,47 г, 23,68 ммоль) добавляют при -70°C. Смесь затем нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и (PM7) с получением **соединения 1.469** (262 мг, 1,23 ммоль, 51,9% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,10 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,95 (с, 2H) ч/млн.

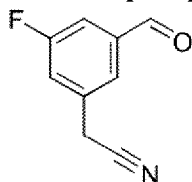
Синтез промежуточного соединения 1.472**2-(3-Фтор-5-винилфенил)ацетонитрил 1.471**

[00307] К раствору 2-(3-бром-5-фторфенил)ацетонитрила (1,6 г, 7,48 ммоль) и трибутил(винил)станнана (2,37 г, 7,48 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (604,68 мг, 523,28 мкмоль). Полученную смесь нагревают до 95°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (100

мл) и перемешивают в течение 15 мин. Водную фазу экстрагируют ЭА (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 3), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.471** (900 мг, 5,58 ммоль, 74,6% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,15 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,80 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,38 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Фтор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.472

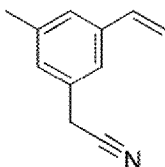


[00308] Озон барботируют в раствор **соединения 1.471** (500 мг, 3,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,93 г, 31,02 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.472** (390 мг, 2,39 ммоль, 77,1% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,09 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.475

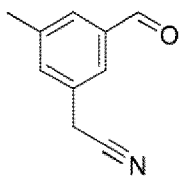
2-(3-Метил-5-винилфенил)ацетонитрил 1.474



[00309] К раствору 2-(3-бром-5-метилфенил)ацетонитрила (1,6 г, 7,62 ммоль) и трибутил(винил)станнана (2,42 г, 7,62 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (616,09 мг, 533,16 мкмоль). Смесь нагревают до 95°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (100 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Водную фазу экстрагируют ЭА (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 3), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.474** (820 мг, 5,22 ммоль, 68,5% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,19 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,68 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,77 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,37 (с, 3H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-метилфенил)ацетонитрил 1.475

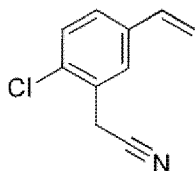


[00310] Озон барботируют в раствор **соединения 1.474** (500 мг, 3,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,98 г, 31,80 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM7) с получением **соединения 1.475** (320 мг, 2,01 ммоль, 63,2% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,00 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,47 (с, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.478

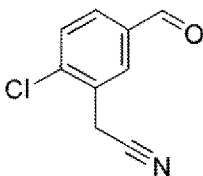
2-(2-Хлор-5-винилфенил)ацетонитрил 1.477



[00311] К раствору 2-(5-бром-2-хлорфенил)ацетонитрила (1,4 г, 6,07 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,40 г, 9,11 ммоль) в ДМЭ (20 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (444,44 мг, 607,40 мкмоль) и CsF (1,85 г, 12,15 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь выливают в воду (50 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM17) с получением **соединения 1.477** (600 мг, 3,38 ммоль, 55,6% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,43 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,59 (дд, $J=17,6, 10,8$, Гц, 1H), 5,70 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,25 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,74 (с, 2H) ч/млн.

2-(2-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.478

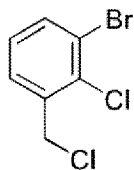


[00312] Озон барботируют в раствор **соединения 1.477** (400 мг, 2,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,40 г, 22,52 ммоль). Реакционную смесь нагревают до при 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM11) с получением **соединения 1.478** (200 мг, 1,11 ммоль, 49,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,03 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,93 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.483

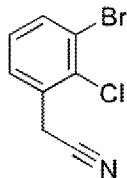
1-Бром-2-хлор-3-(хлорметил)бензол 1.480



[00313] К раствору (3-бром-2-хлорфенил)метанола (1 г, 4,52 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют SOCl_2 (1,07 г, 9,03 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.480** (1 г) в виде черного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$, 1H), 7,16 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H) ч/млн.

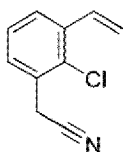
2-(3-Бром-2-хлорфенил)ацетонитрил 1.481



[00314] К раствору триметилсилилцианида (516,86 мг, 5,21 ммоль) и **соединения 1.480** (1 г, 4,17 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют ФТБА (5,22 мл, 5,22 ммоль, 1 М в ТГФ) при 25°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.481** (837 мг, 3,63 ммоль, 87,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 2H) ч/млн.

2-(2-Хлор-3-винилфенил)ацетонитрил 1.482

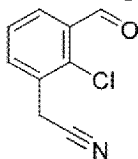


К раствору **соединения 1.481** (837 мг, 3,63 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (838,93 мг, 5,45 ммоль) в ДМЭ (10 мл) добавляют CsF (1,10 г, 7,26 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (265,71 мг, 363,14 мкмоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь выливают в воду (50 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.482** (300 мг, 1,69 ммоль, 46,5% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (т,

$J=8,0$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=17,6$, 12,0 Гц, 1H), 5,77 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,45 (дд, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,87 (с, 2H) ч/млн.

2-(2-Хлор-3-формилфенил)ацетонитрил 1.483

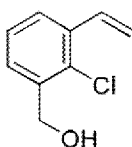


[00315] Озон барботируют в раствор **соединения 1.482** (300 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,05 г, 16,89 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают by (PM9) с получением **соединения 1.483** (297 мг, 1,65 ммоль, 97,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,53 (s 1H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,94 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.485

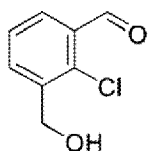
(2-Хлор-3-винилфенил)метанол 1.484



[00316] К раствору трибутил(винил)станнана (1,43 г, 4,52 ммоль) и (3-бром-2-хлорфенил)метанола (1,00 г, 4,52 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (365,62 мг, 316,40 мкмоль). Смесь нагревают до 95°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (100 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Водную фазу экстрагируют ЭА (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 3), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM9) с получением **соединения 1.484** (650 мг, 3,85 ммоль, 85,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,50 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,15 (дд, $J=17,6$, 10,0 Гц, 1H), 5,72 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 2,04 (шс, 1H) ч/млн.

2-Хлор-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.485



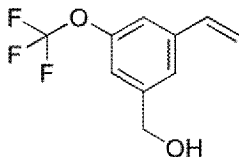
[00317] Озон барботируют в раствор **соединения 1.484** (379,71 мг, 2,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,40 г, 22,52 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM9) с получением **соединения 1.485** (230 мг, 1,35 ммоль, 59,9% выход) в виде светло-желтого

твёрдого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,53 (с, 1H), 7,87 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 2,22 (с, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.488

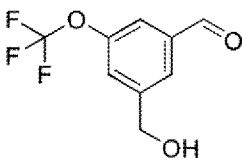
(3-(Трифторметокси)-5-винилфенил)метанол



[00318] К раствору [3-бром-5-(трифторметокси)фенил]метанола (800 мг, 2,95 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (681,90 мг, 4,43 ммоль) в ДМЭ (10 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (215,98 мг, 295,17 мкмоль) и CsF (896,72 мг, 5,90 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Смесь выливают в воду (50 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.487** (600 мг) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,38 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,69 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,73 (с, 2H) ч/млн.

3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.488

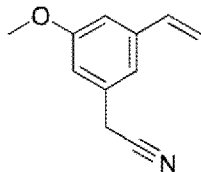


[00319] Озон барботируют в раствор **соединения 1.487** (200 мг, 916,71 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (569,55 мг, 9,17 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM6) с получением **соединения 1.488** (110 мг, 499,67 мкмоль, 54,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,02 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,84 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.491

2-(3-Метокси-5-винилфенил)ацетонитрил 1.490

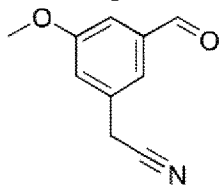


[00320] К раствору 2-(3-бром-5-метокси-фенил)ацетонитрила (1,1 г, 4,87 ммоль) (US2014/73629A1) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,12 г, 7,30 ммоль)

в ДМЭ (20 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (356,03 мг, 486,58 мкмоль) и CsF (1,48 г, 9,73 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой атмосферы азота. Смесь выливают в воду (50 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.490** (550 мг, 3,18 ммоль, 65,3% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 6,96 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,67 (дд, J=17,2, 10,8 Гц, 1H), 5,78 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,32 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-метоксифенил)ацетонитрил 1.491

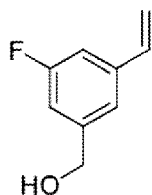


[00321] Озон барботируют в раствор **соединения 1.490** (550 мг, 3,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (1,97 г, 31,75 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и (PM7) с получением **соединения 1.491** (240 мг, 1,37 ммоль, 43,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 9,98 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.500

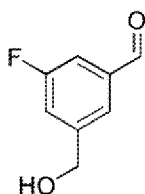
(3-Фтор-5-винилфенил)метанол 1.499



[00322] К раствору (3-бром-5-фтор-фенил)метанола (3 г, 14,63 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (3,38 г, 21,95 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (6 мл) добавляют K₂CO₃ (4,04 г, 29,26 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (1,19 г, 1,46 ммоль) под азотом. Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток (PM7) с получением **соединения 1.499** (2,0 г, 13,15 ммоль, 91% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,22 (с, 1H), 7,08 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,6 1H), 6,72 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,82 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H) ч/млн.

3-Фтор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.500

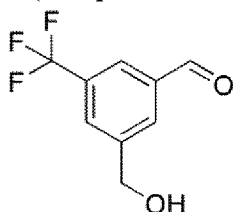


[00323] Озон барботируют в раствор **соединения 1.499** (3,15 г, 20,70 ммоль) в ДХМ (50 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (12,86 г, 207,01 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (РМ6) с получением **соединения 1.500** (2,9 г, 11,06 ммоль, 53,4% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,98 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (дд, $J=4,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,80 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.501

3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501

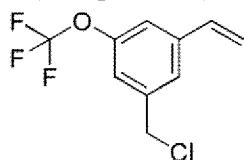


[00324] К раствору (3-бром-5-(трифторметил)фенил)метанола (10 г, 39,21 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 М, 32,94 мл) по каплям при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют ДМФ (3,02 мл, 39,21 ммоль). Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 0,5 ч. Смесь нагревают до 20°C и гасят водой (100 мл). Смесь экстрагируют ЭА (150 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (РМ7) с получением **соединения 1.501** (3,8 г, 18,61 ммоль, 47,47% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,08 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.504

1-(Хлорметил)-3-(трифторметокси)-5-винилбензол 1.502

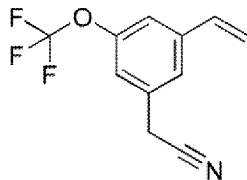


[00325] К раствору **соединения 1.487** (8,3 г, 38,04 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) медленно добавляют SOCl_2 (9,05 г, 76,09 ммоль) при 0°C . Смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют и разбавляют ЭА (20 мл). Смесь выливают в водн. раствор NaHCO_3 (150 мл) и экстрагируют ЭА (80 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (150 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают

(PM14) с получением **соединения 1.502** (3,5 г, 14,79 ммоль, 38,9% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,35 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,69 (дд, $J=17,6, 11,2$ Гц, 1H), 5,81 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,39 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H) ч/млн.

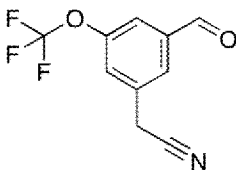
2-(3-(Трифторметокси)-5-винилфенил)ацетонитрил 1.503



[00326] К раствору триметилсилилцианид (1,33 г, 13,41 ммоль) и **соединения 1.502** (3,5 г, 14,79 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляют ФТБА (18,54 мл, 18,54 ммоль, 1 М в ТГФ). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM13) с получением **соединения 1.503** (2,6 г, 11,44 ммоль, 77,4% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,31 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,69 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,83 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,41 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил 1.504

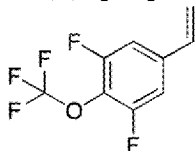


[00327] Озон барботируют в раствор **соединения 1.503** (2,6 г, 11,44 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (7,11 г, 114,45 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и (PM7) с получением **соединения 1.504** (1,9 г, 8,29 ммоль, 72,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,03 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 3,90 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.507

1,3-Дифтор-2-(трифторметокси)-5-винилбензол 1.506

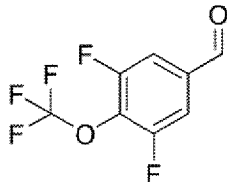


[00328] К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (6,26 г, 40,62 ммоль) и 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметокси)бензола (7,5 г, 27,08 ммоль) в ДМЭ (100 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,98 г, 2,71 ммоль) и CsF (8,23 г, 54,15 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч под азотом. Смесь выливают в воду (300 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (150 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (300 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 ,

фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.506** (3,2 г, 14,28 ммоль, 52,7% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,05 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,61 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,43 (д, $J=10,8$ Гц, 1H) ч/млн.

3,5-Дифтор-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.507

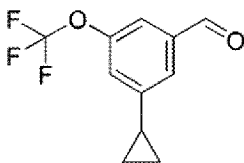


[00329] Озон барботируют в раствор **соединения 1.506** (3,2 г, 14,28 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -70°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (8,87 г, 142,78 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM6) с получением **соединения 1.507** (1,2 г, 5,31 ммоль, 37,2% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,95 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,57 (с, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.509

3-Циклопропил-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.509

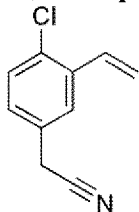


[00330] К смеси 3-бром-5-(трифторметокси)бензальдегида (2 г, 7,43 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (702,47 мг, 8,18 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (271,99 мг, 371,73 мкмоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляют K_2CO_3 (2,05 г, 14,87 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под защитой азота. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.509** (1,1 г, 4,78 ммоль, 64,3% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,958$ мин, (231,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 97,7% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.521

2-(4-Хлор-3-винилфенил)ацетонитрил 1.520

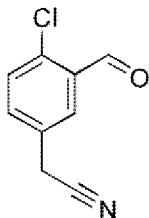


[00331] К смеси 2-(3-бром-4-хлорфенил)ацетонитрила (1,2 г, 5,21 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,20 г, 7,81 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (425,17 мг, 520,63 мкмоль) и K_2CO_3 (1,44 г, 10,41 ммоль) под защитой азота. Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения**

1.520 (840 мг, 4,73 ммоль, 90,8% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=17,6, 11,2$ Гц 1H), 5,82 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,89 (с, 2H) ч/млн.

2-(4-Хлор-3-формилфенил)ацетонитрил 1.521

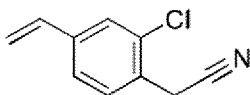


[00332] Озон барботируют в раствор **соединения 1.520** (840 мг, 4,73 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, ДМС (2,94 г, 47,29 ммоль) добавляют при -78°C . Смесь затем нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток растворяют в ЭА (60 мл) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.521** (600 мг, 3,34 ммоль, 70,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 10,42 (с, 1H), 7,90 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 3,99 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.524

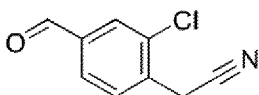
2-(2-Хлор-4-винилфенил)ацетонитрил 1.523



[00333] К смеси 2-(4-бром-2-хлор-фенил)ацетонитрила (1,6 г, 6,94 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,60 г, 10,41 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (566,89 мг, 694,18 мкмоль) и K_2CO_3 (1,92 г, 13,88 ммоль) под защитой азота. Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.523** (1,1 г, 6,19 ммоль, 89,2% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 7,50 (с, 1H), 7,46-7,43 (д, 1H), 7,40-7,38 (д, 1H), 6,69 (дд, $J=17,6, 11,8$ Гц, 1H), 5,84 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,93 (с, 2H) ч/млн.

2-(2-Хлор-4-формилфенил)ацетонитрил 1.524



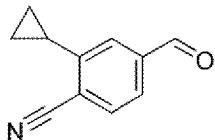
[00334] Озон барботируют в раствор **соединения 1.523** (1,1 г, 6,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (3,85 г, 61,93 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* для удаления растворителя. Остаток растворяют в ЭА (60 мл) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл \times 2), сушат с

безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.524** (0,6 г, 3,34 ммоль, 53,9% выход) в виде розового твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 9,97 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,10 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.526

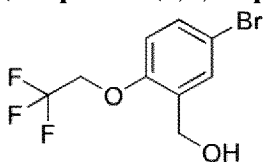
2-Циклопропил-4-формилбензонитрил 1.526



[00335] К смеси циклопропилбороновой кислоты (122,69 мг, 1,43 ммоль) и 2-бром-4-формил-бензонитрила (200, мг, 952,26 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (77,77 мг, 95,23 мкмоль) и K_2CO_3 (263,22 мг, 1,90 ммоль) под защитой азота. Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM4) с получением **соединения 1.526** (100 мг, 584,13 мкмоль, 61,3% выход) в виде желтого масла, который используют без характеристики.

Синтез промежуточного соединения 1.530

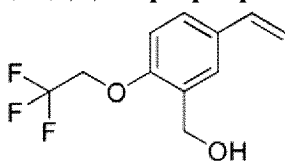
(5-Бром-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)метанол 1.528



[00336] К раствору 4-бром-2-(гидроксиметил)фенола (2 г, 9,85 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (2,29 г, 9,85 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют K_2CO_3 (2,04 г, 14,78 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM10) с получением **соединения 1.528** (1,83 г, 6,42 ммоль, 65,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,31 (кв, $J=4,8$ Гц, 2H), 1,87 (шс, 1H) ч/млн.

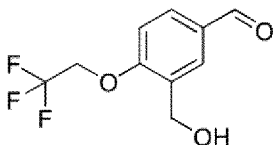
(2-(2,2,2-Трифторэтокси)-5-винилфенил)метанол 1.529



[00337] К раствору **соединения 1.528** (400 мг, 1,40 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют трибутил(винил)станнан (489,45 мг, 1,54 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (81,08 мг, 70,16

мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором KF (80 мл) и экстрагируют ЭА (60 мл × 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM10) с получением **соединения 1.529** (580 мг) в виде желтого масла, которое используют сразу без характеристики.

3-(Гидроксиметил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид 1.530

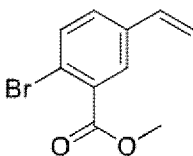


[00338] Озон барботируют в раствор **соединения 1.529** (200 мг, 861,33 мкмоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C пока реакционная смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (535,14 мг, 8,61 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме*, растворяют в ЭА (60 мл), промывают насыщенным раствором соли (50 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.530** (60 мг, 256,22 мкмоль, 29,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,90 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,74-4,67 (м, 4H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.537

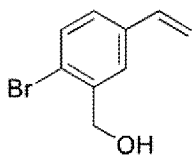
Метил 2-бром-5-винилбензоат 1.534



[00339] К раствору метил 2-бром-5-йодбензоата (5 г, 14,67 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляют трибутил(винил)станнан (5,430 г, 17,12 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,69 г, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (40 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM1) с получением **соединения 1.534** (3,2 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=17,2, 10,8 Гц, 1H), 5,79 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H) ч/млн.

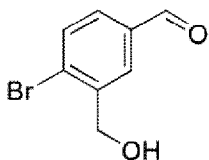
(2-Бром-5-винилфенил)метанол 1.535



[00340] К раствору **соединения 1.534** (3,2 г, 13,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляют LiAlH_4 (503,79 мг, 13,27 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасят добавлением ЭА (50 мл) при 0°C затем добавлением воды (0,5 мл), 10% водн. NaOH (0,5 мл) и воды (1,0 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют безводный Na_2SO_4 . Полученную суспензию перемешивают в течение 0,5 ч и фильтруют. Фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.535** (2,5 г, 11,73 ммоль, 88,4% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=17,2, 10,8$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,06 (т, $J=6,0$ Гц, 1H) ч/млн.

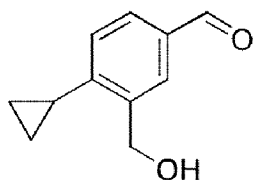
4-Бром-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.536



[00341] Озон барботируют в раствор **соединения 1.535** (2,5 г, 11,73 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C пока смесь не станет синей. После продувания избытком озона, добавляют ДМС (15,6 г, 251,23 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12,5 ч. Остаток концентрируют *в вакууме* и затем разбавляют водой (40 мл). Смесь экстрагируют ДХМ (50 мл \times 2) и объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.536** (1,5 г, 6,98 ммоль, 59,45% выход) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,99 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 2,47 (шс, 1H) ч/млн.

4-Циклопропил-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.537



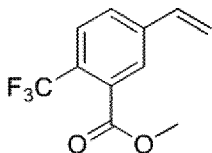
[00342] Смесь **соединения 1.536** (1,3 г, 6,05 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (571,20 мг, 6,65 ммоль), Na_2CO_3 (1,28 г, 12,09 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (442,34 мг, 604,53 мкмоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают

(PM47) с получением **соединения 1.537** (120 мг, 681,00 мкмоль, 11,3% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,763$ мин, (177,7 [M+H]⁺), 94,3% чистота. MeOH

Синтез промежуточного соединения 1.589

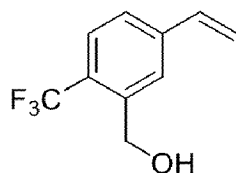
Метил 2-(трифторметил)-5-винилбензоат 1.587



[00343] К раствору метил 5-бром-2-(трифторметил)бензоата (730 мг, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1,5 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (595,83 мг, 3,87 ммоль), K₂CO₃ (712,92 мг, 5,16 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (210,62 мг, 257,91 мкмоль), затем реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.587** (600 мг) в виде розового масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,79 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,90 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,46 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H) ч/млн.

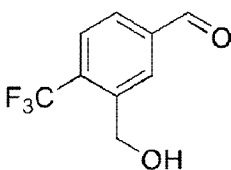
(2-(Трифторметил)-5-винилфенил)метанол 1.588



[00344] К раствору **соединения 1.587** (600 мг, 2,61 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляют АГЛ (98,92 мг, 2,61 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно гасят водой (0,1 мл) при 0°C, затем добавляют 10% водн. раствор NaOH (0,1 мл) и затем воду (0,3 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, добавляют Na₂SO₄ (2 г). Полученную суспензию перемешивают в течение 0,5 ч и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.588** (450 мг, 2,23 ммоль, 85,4% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,75 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,88 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,88 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,95 (шс, 1H) ч/млн.

3-(Гидроксиметил)-4-(трифторметил)бензальдегид 1.589



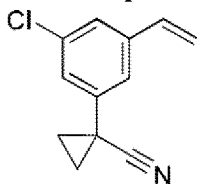
[00345] Озон барботируют в раствор **соединения 1.588** (450 мг, 2,23 ммоль) в ДХМ

(10 мл) при -78°C пока реакционная смесь не станет синей. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (1,46 г, 23,50 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 15,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM6) с получением **соединения 1.589** (380 мг, 1,86 ммоль, 83,63% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,11 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.630

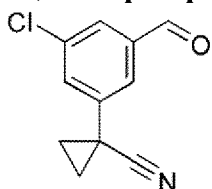
1-(3-Хлор-5-винилфенил)циклопропанкарбонитрил 1.629



[00346] К смеси **соединения 1.365** (2 г, 11,26 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляют NaH (990,82 мг, 24,77 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, медленно добавляют 1,2-дибромэтан (2,12 г, 11,26 ммоль). Смесь затем нагревают до 25°C и перемешивают в течение 11,5 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM15) с получением **соединения 1.629** (1,2 г, 5,89 ммоль, 52,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,48-7,35 (м, 3H), 6,80 (дд, $J=17,6, 11,2$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,52 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 2H) ч/млн.

1-(3-Хлор-5-формилфенил)циклопропанкарбонитрил 1.630

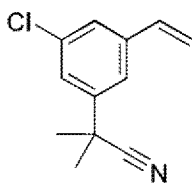


[00347] Озон барботируют к раствору **соединения 1.629** (1,34 г, 6,58 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -78°C пока смесь не станет синей. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (5,31 г, 85,53 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.630** (800 мг, 3,89 ммоль, 59,1% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,99 (с, 1H), 7,80 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,89-1,86 (т, 2H), 1,54-1,51 (т, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.632

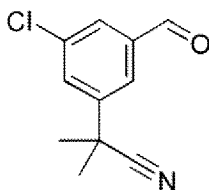
2-(3-Хлор-5-винилфенил)-2-метилпропаннитрил 1.631



[00348] К раствору **соединения 1.365** (3,85 г, 21,67 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют NaH (2,17 г, 54,19 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, медленно добавляют MeI (6,75 мл, 108,37 ммоль). Полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 11,5 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (150 мл) и затем экстрагируют ЭА (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM17) с получением **соединения 1.631** (4 г, 19,45 ммоль, 89,7% выход) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,38 (с, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 6,60 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,73 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,19 (с, 6H) ч/млн.

2-(3-Хлор-5-формилфенил)-2-метилпропаннитрил 1.632

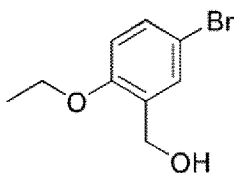


[00349] Озон барботируют к раствору **соединения 1.631** (4 г, 19,45 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -78°C до изменения цвета на синий. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (15,71 г, 252,82 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM16) с получением **соединения 1.632** (750 мг, 3,61 ммоль, 18,6% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,00 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 1,78 (с, 6H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.635

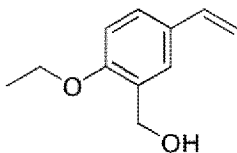
(5-Бром-2-этоксифенил)метанол 1.633



[00350] К раствору 4-бром-2-(гидроксиметил)фенола (1 г, 4,93 ммоль) и йодэтана (845,80 мг, 5,42 ммоль) в АЦН (5 мл) добавляют K₂CO₃ (1,02 г, 7,39 ммоль) при 35°C. Смесь перемешивают при 35°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.633** (860 мг, 3,72 ммоль, 75,5% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,43 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,08 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) ч/млн.

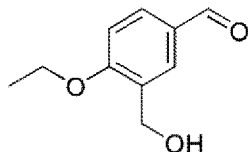
(2-Этокси-5-винилфенил)метанол 1.634



[00351] К раствору **соединения 1.633** (400 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют трибутил(винил)станнан (600 мг, 1,89 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100,01 мг, 86,55 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч под защитой азота. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (80 мл) и экстрагируют ЭА (60 мл \times 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM10) с получением **соединения 1.634** (280 мг, 1,41 ммоль, 81,6% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,43 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,1, 2,4$ Гц 1H), 6,74 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,63 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,14 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,08-4,05 (м, 2H), 1,45-1,44 (м, 3H) ч/млн.

4-Этокси-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.635

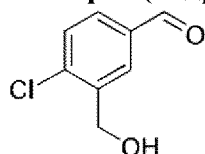


[00352] Озон барботируют в раствор **соединения 1.634** (280 мг, 1,57 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -78°C пока смесь не станет синей. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (1,27 г, 20,42 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM8) с получением **соединения 1.635** (170 мг, 943,40 мкмоль, 60,1% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,90 (с, 1H), 7,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,19 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,49 (т, $J=6,8$ Гц, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.661

4-Хлор-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.661



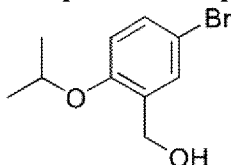
[00353] К раствору (5-бром-2-хлор-фенил)метанола (1 г, 4,52 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (3,79 мл, 2,5 М) при -78°C . После перемешивания в течение 0,5 ч, ДМФ (330,03 мг, 4,52 ммоль) добавляют при -78°C . Полученную смесь перемешивают при -78°C в течение еще 0,5 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (100

мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.661** (450 мг, 2,64 ммоль, 58,4% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,474$ мин, (171,1 [M+H]⁺), 75,7% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.668

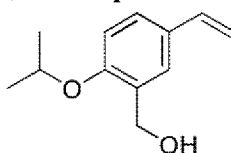
(5-Бром-2-изопропоксифенил)метанол 1.666



[00354] К раствору 4-бром-2-(гидроксиметил)фенола (1 г, 4,93 ммоль) и 2-йодпропана (921,87 мг, 5,42 ммоль) в АЦН (10 мл) добавляют K₂CO₃ (1,02 г, 7,39 ммоль) при 35°C. Смесь перемешивают при 35°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM10) с получением **соединения 1.666** (900 мг, 3,67 ммоль, 74,5% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,58 (квинт, J=6,0 Гц, 1H), 1,95 (шс, 1H), 1,37 (д, J=6,0 Гц, 6H) ч/млн.

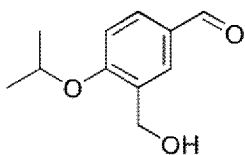
(2-Изопропокси-5-винилфенил)метанол 1.667



[00355] К раствору **соединения 1.666** (400 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют трибутил(винил)станнан (569,22 мг, 1,80 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (94,29 мг, 81,60 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (80 мл) и затем экстрагируют ЭА (60 мл × 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.667** (200 мг, 1,04 ммоль, 63,7% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,63 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,14 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,0 Гц, 6H) ч/млн.

3-(Гидроксиметил)-4-изопропоксибензальдегид 1.668

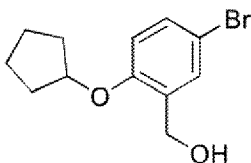


[00356] Озон барботируют к раствору **соединения 1.667** (190 мг, 988,28 мкмоль) в ДХМ (30 мл) при -78°C пока смесь не станет синей. Затем избыток озона продувают азотом, ДМС (614,02 мг, 9,88 ммоль) добавляют. Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.668** (20 мг, 102,97 мкмоль, 10,4% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 9,83 (с, 1H), 7,98 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 1,38 (д, $J=6,0$ Гц, 6H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.671

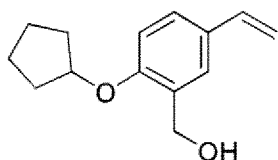
(5-Бром-2-(циклопентилокси)фенил)метанол 1.669



[00357] К раствору 4-бром-2-(гидроксиметил)фенола (1 г, 4,93 ммоль) и бромциклопентана (808,18 мг, 5,42 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют K_2CO_3 (1,02 г, 7,39 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM10) с получением **соединения 1.669** (700 мг, 2,58 ммоль, 52,4% выход) в виде желтого масла

^1H ЯМР (400 МГц, CHCl_3 - d) δ : 7,40 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 1,97-1,74 (м, 6H), 1,72-1,58 (м, 2H) ч/млн.

(2-(Циклопентилокси)-5-винилфенил)метанол 1.670

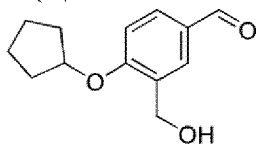


[00358] К раствору **соединения 1.669** (400 мг, 1,48 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют трибутил(винил)станнан (514,56 мг, 1,62 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (85,23 мг, 73,76 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор KF (80 мл) и экстрагируют ЭА (60 мл \times 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (70 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают

(PM10) с получением **соединения 1.670** (300 мг, 1,37 ммоль, 93,2% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,69 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,75-4,72 (м, 2H), 4,45-4,43 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 4H), 1,42-1,25 (м, 4H) ч/млн.

4-(Циклопентилокси)-3-(гидроксиметил)бензальдегид **1.671**

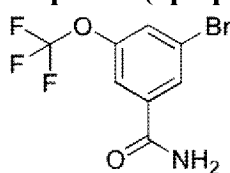


[00359] Озон барботируют в раствор **соединения 1.670** (300 мг, 1,37 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -78°C пока смесь не станет синей. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (1,28 г, 20,61 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM6) с получением **соединения 1.671** (50 мг, 227,00 мкмоль, 16,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,85 (с, 1H), 7,98 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 1,90-1,81 (м, 4H), 1,75-1,65 (м, 4H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения **1.675**

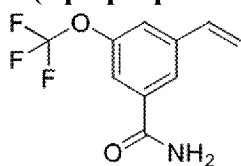
3-Бром-5-(трифторметокси)бензамид **1.673**



К раствору 3-бром-5-(трифторметокси)бензойной кислоты (2 г, 7,02 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют ДИПЭА (1,81 г, 14,03 ммоль) и ГАТУ (4,00 г, 10,53 ммоль) при 20°C . После перемешивания при 20°C в течение 0,1 ч, добавляют NH_4Cl (1,50 г, 28,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.673** (980 мг, 3,27 ммоль, 46,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,867$ мин, (284,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 91,5% чистота.

3-(Трифторметокси)-5-винилбензамид **1.674**

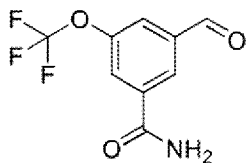


К смеси **соединения 1.673** (980 мг, 3,45 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) последовательно добавляют K_2CO_3 (953,72 мг, 6,90 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (797,10 мг, 5,18 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (252,46 мг, 345,03 мкмоль).

Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM4) с получением **соединения 1.674** (700 мг, 2,62 ммоль, 75,8% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,870$ мин, (232,1 [M+H]⁺), 87,6% чистота.

3-Формил-5-(трифторметокси)бензамид 1.675

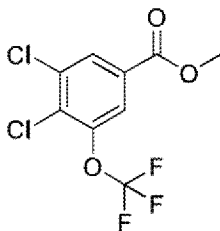


Раствор **соединения 1.674** (0,7 г, 2,62 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждают до -78°C и барботируют озоном до тех пор, пока цвет смеси не станет синим. Избыток озона продувают азотом и затем медленно добавляют ДМС (2,170 г, 34,92 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение еще 12,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM150) с получением **соединения 1.675** (260 мг, 1,12 ммоль, 36,8% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,731$ мин, (234,1 [M+H]⁺), 97,5% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.704

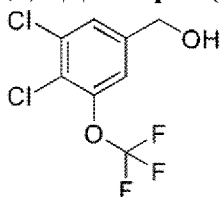
Метил 3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензоат 1.702



К смеси 3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензойной кислоты (500 мг, 1,82 ммоль) в MeOH (30 мл) медленно добавляют SOCl₂ (1,08 г, 9,09 ммоль) при 0°C. Смесь затем нагревают до 60°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь выливают в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.702** (500 мг, 1,73 ммоль, 95,2% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H) ч/млн.

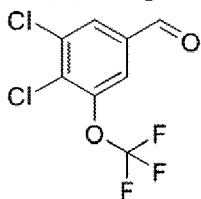
(3,4-Дихлор-5-(трифторметокси)фенил)метанол 1.703



К раствору **соединения 1.702** (500 мг, 1,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют LiAlH_4 (78,78 мг, 2,08 ммоль) при 0°C . Смесь затем нагревают до 25°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают до 0°C и разбавляют ЭА (10 мл) и перемешивают в течение 2 мин. Смесь гасят добавлением воды (0,2 мл), водн. раствора 10% NaOH (0,2 мл) и воды (0,6 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют безводный Na_2SO_4 (3 г) и перемешивают в течение еще 0,5 ч. Полученную суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.703** (400 мг, 1,48 ммоль, 83% выход) в виде желтого масла

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 7,55 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H) ч/млн.

3,4-Дихлор-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.704

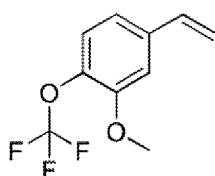


К раствору **соединения 1.703** (400 мг, 1,53 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют MnO_2 (1,33 г, 15,32 ммоль) при 25°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.704** (140 мг, 540,52 мкмоль, 35,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 9,96 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.707

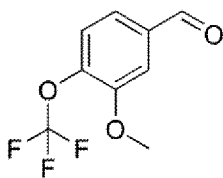
2-Метокси-1-(трифторметокси)-4-винилбензол 1.706



К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (596,66 мг, 3,87 ммоль) и 4-бром-2-метокси-1-(трифторметокси)бензола (0,7 г, 2,58 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляют K_2CO_3 (713,90 мг, 5,17 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (105,46 мг, 129,14 мкмоль). Смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14) с получением **соединения 1.706** (0,28 г, 1,28 ммоль, 49,7% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 7,19-7,14 (м, 2H), 7,03 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=17,6$, 10,8 Гц, 1H), 5,81 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J=0,8$, 11,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) ч/млн.

3-Метокси-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.707

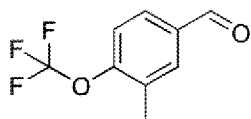


Озон барботируют в раствор **соединения 1.706** (0,28 г, 1,28 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждают до -78°C до тех пор пока цвет смеси не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (797,37 мг, 12,83 ммоль) и смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают колоночной хроматографией (PM14) с получением **соединения 1.707** (0,22 г, 999,34 мкмоль, 77,9% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 9,96 (с, 1H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.709

3-Метил-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.709

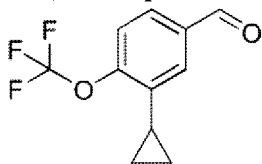


Смесь 3-бром-4-(трифторметокси)бензальдегида (750 мг, 2,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (322,16 мг, 278,79 мкмоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (1,40 г, 5,58 ммоль) и K_2CO_3 (1,16 г, 8,36 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Остаток выливают в воду (20 мл) и экстрагируют ЭА (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл \times 2), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (PM1) с получением **соединения 1.709** (400 мг, 1,96 ммоль, 70,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CHCl_3 - d) δ : 9,99 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.710

3-Циклопропил-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.710



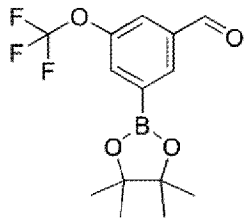
Смесь 3-бром-4-(трифторметокси)бензальдегида (500 мг, 1,86 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (239,48 мг, 2,79 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (151,78 мг, 185,86 мкмоль) и K_2CO_3 (513,76 мг, 3,72 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивают при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , ПЭ/ЭА=3/1) с получением **соединения 1.710** (350 мг, 1,52 ммоль, 81,8% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,94 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (д,

$J=2,0$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,13-1,07 (м, 2H), 0,83-0,78 (м, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.712

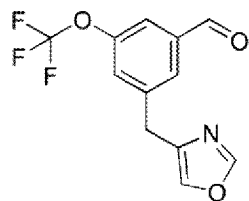
3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.711



Смесь 3-бром-5-(трифторметокси)бензальдегида (5 г, 18,59 ммоль), KOAc (3,65 г, 37,19 ммоль), Pin_2B_2 (5,65 г, 22,25 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (700 мг, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.711** (6,1 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,05 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,88 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,82-7,81 (м, 1H), 1,38 (с, 12H) ч/млн.

3-(Оксазол-4-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.712

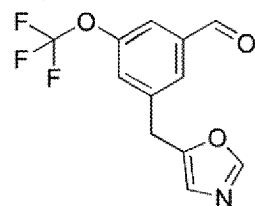


Смесь **соединения 1.711** (1,83 г, 5,79 ммоль), 4-(хлорметил)оксазола (680 мг, 5,79 ммоль), K_2CO_3 (2,04 г, 14,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (212 мг, 0,29 моль) в 1,4-диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.712** (170 мг, 10,8% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,98 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 4,01 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.713

3-(Оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.713



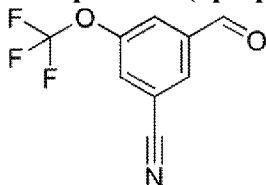
Смесь **соединения 1.711** (2,03 г, 6,41 ммоль), 5-(хлорметил)оксазола (750 мг, 6,38 ммоль), K_2CO_3 (2,25 г, 16,28 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (240 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (16

мл) и H₂O (4 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.713** (650 мг, 37,6% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 9,99 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,13 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.714

3-Формил-5-(трифторметокси)бензонитрил 1.714

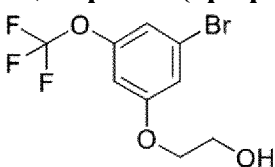


Смесь 3-бром-5-(трифторметокси)бензальдегида (700 мг, 2,60 ммоль), Zn(CN)₂ (910 мг, 7,75 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (300 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (10 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат разбавляют водой (40 мл). Полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3) и объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.714** (0,23 г, 41,1% выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,05 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,76 (с, 1H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.718

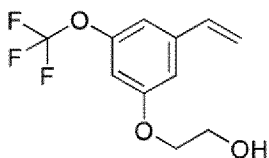
2-(3-Бром-5-(трифторметокси)фенокси)этанол 1.716



Смесь 3-бром-5-(трифторметокси)фенола (930 мг, 3,62 ммоль), 2-бромэтанола (500 мг, 4,00 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,24 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.716** (1,1 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,03-7,02 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 4,08 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,97 (т, J=4,8 Гц, 2H) ч/млн.

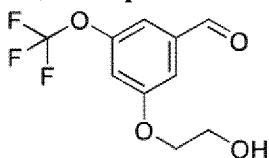
2-(3-(Трифторметокси)-5-винилфенокси)этанол 1.717



Смесь **соединения 1.716** (1,1 г, 3,65 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,1 г, 7,14 ммоль), K_2CO_3 (1,01 г, 7,31 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (134 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь нагревают до $80^\circ C$ и перемешивают под N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM4) с получением **соединения 1.717** (630 мг, 69,5% выход) в виде коричневого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 6,69-6,61 (м, 2H), 5,77 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,98 (т, $J=4,8$ Гц, 2H) ч/млн.

3-(2-Гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.718

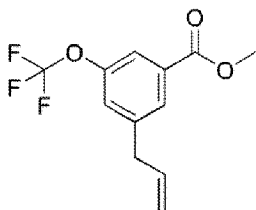


Озон барботируют через раствор **соединения 1.717** (630 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ (10 мл) при $-70^\circ C$ до тех пор, пока цвет раствора не станет синим. Избыток озона продувают азотом и затем добавляют ДМС (1,58 г, 25,38 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.718** (400 мг, 63,0% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 9,95 (с, 1H), 7,36 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=4,4$ Гц, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.723

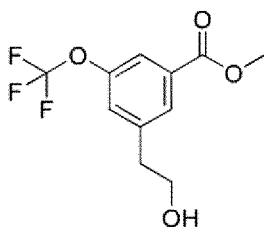
Метил 3-аллил-5-(трифторметокси)бензоат 1.720



Смесь метил 3-бром-5-(трифторметокси)бензоата (5 г, 16,72 ммоль), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,21 г, 25,08 ммоль), K_2CO_3 (4,62 г, 33,44 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (612 мг, 0,84 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и H_2O (10 мл) дегазируют и продувают азотом три раза. Реакционную смесь нагревают до $80^\circ C$ и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM17) с получением **соединения 1.720** (3,95 г, 90,8% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,00-5,90 (м, 1H), 5,17-5,10 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,46 (д, $J=5,6$ Гц, 2H) ч/млн.

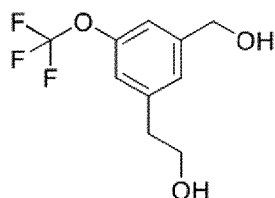
Метил 3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензоат 1.721



Озон барботируют через раствор **соединения 1.720** (3,95 г, 15,18 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -70°C до тех пор, пока цвет реакционного раствора не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют NaBH_4 (2 г, 52,87 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл) и затем экстрагируют ДХМ (40 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (120 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.721** (1,7 г, 42,4% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,95-3,89 (м, 5H), 2,93 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,75 (шс, 1H) ч/млн.

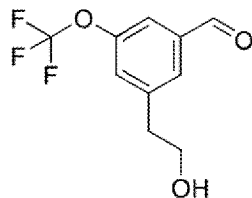
2-(3-(Гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)фенил)этанол 1.722



К раствору **соединения 1.721** (0,8 г, 3,03 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют АГЛ (0,2 г, 5,27 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водн. HCl (1 N, 30 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.722** (0,67 г, 93,7% выход) в виде желтого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,16 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,84 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,86 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,45-2,05 (шс, 2H) ч/млн.

3-(2-Гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.723



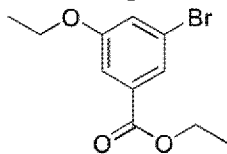
Смесь **соединения 1.722** (0,67 г, 2,84 ммоль) и MnO_2 (2,47 г, 28,37 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.723** (520 мг, 78,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (с, 1H),

3,97-3,92 (м, 2H), 2,98 (т, J=6,4 Гц, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.741

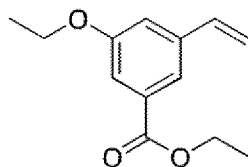
Этил 3-бром-5-этоксibenзоат 1.736



К раствору 3-бром-5-гидрокси-бензойной кислоты (2,8 г, 12,90 ммоль) в АЦН (50 мл) добавляют K_2CO_3 (8,92 г, 64,51 ммоль) и йодэтан (5,03 г, 32,26 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.736** (3,4 г, 12,45 ммоль, 96,5% выход) в виде светло-желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 7,74 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,06 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,44-1,40 (т, 3H), 1,40-1,36 (т, 3H) ч/млн.

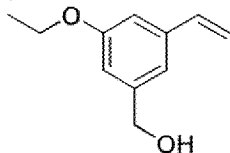
Этил 3-этокси-5-винилбензоат 1.737



К раствору **соединения 1.736** (3,6 г, 13,18 ммоль) в ДМЭ (50 мл) добавляют CsF (4,00 г, 26,36 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (3,05 г, 19,77 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (964,45 мг, 1,32 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM17) с получением **соединения 1.737** (2,4 г, 10,90 ммоль, 82,7% выход) в виде светло-желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 7,68 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,81 (д, J=16,8 Гц, 1H), 5,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,38 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,45-1,41 (т, 3H), 1,41-1,37 (т, 3H) ч/млн.

(3-Этокси-5-винилфенил)метанол 1.738

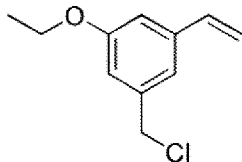


К раствору **соединения 1.737** (2,4 г, 10,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют АГЛ (620,33 мг, 16,34 ммоль) при 0°C. Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 1 ч. Реакцию гасят добавлением водн. HCl (1 М) до pH=3 при 0°C. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.738** (2,2 г) в виде светло-желтого масла, которое

используют сразу.

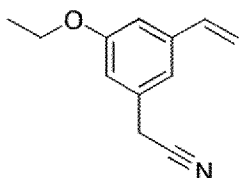
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 6,99 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,68 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,06 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) ч/млн.

1-(Хлорметил)-3-этоксип-5-винилбензол 1.739



К раствору **соединения 1.738** (2,2 г, 12,34 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляют SOCl_2 (3 г, 25,22 ммоль) и полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток разбавляют ЭА (30 мл) и промывают насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (10 мл). Органический слой отделяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.739** (2,2 г, 90,5% выход) в виде коричневого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

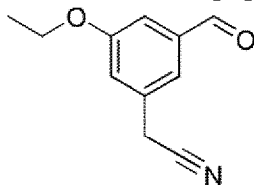
2-(3-Этоксип-5-винилфенил)ацетонитрил 1.740



К раствору **соединения 1.739** (2,2 г, 11,19 ммоль) в АЦН (20 мл) добавляют TMSCN (4,44 г, 44,74 ммоль) и ФТБА (16,78 мл, 2 М в ТГФ). Полученную смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.740** (1,4 г, 66,8% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 6,92 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,67 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,06 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) ч/млн.

2-(3-Этоксип-5-формилфенил)ацетонитрил 1.741



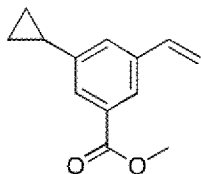
Озон барботируют через раствор **соединения 1.740** (1,4 г, 7,48 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C до тех пор пока цвет реакционной смеси не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (8,46 г, 136,16 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.741** (635 мг, 3,36 ммоль, 44,9% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,97 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,15 (с, 1H),

4,12 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,46 (т, $J=6,8$ Гц, 3H) ч/млн.

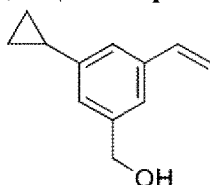
Синтез промежуточного соединения 1.744

Метил 3-циклопропил-5-винилбензоат 1.742



К смеси соединения **1.683** (4,4 г, 18,25 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (1,72 г, 20,08 ммоль) в 1,4-диоксане (44 мл) и H_2O (4,4 мл) добавляют K_2CO_3 (5,04 г, 36,50 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (667,72 мг, 912,56 мкмоль). Смесь нагревают до $80^\circ C$ и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM14, $R_f=0,43$) с получением соединения **1.742** (1,45 г, 7,17 ммоль, 39,3% выход) в виде желтого масла, которое используют сразу.

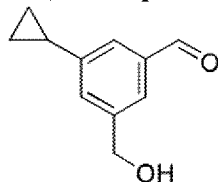
(3-Циклопропил-5-винилфенил)метанол 1.743



К раствору АГЛ (251,47 мг, 6,63 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют соединение **1.742** (1,34 г, 6,63 ммоль) при $0^\circ C$. Смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением HCl (1 М) до $pH=3$ при $0^\circ C$. Смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением соединения **1.743** (1,2 г) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 7,22 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,71 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,76 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,01-0,96 (м, 2H), 0,76-0,72 (м, 2H) ч/млн.

3-Циклопропил-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.744



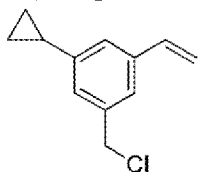
Озон барботируют через раствор соединения **1.743** (300 мг, 1,72 ммоль) в ДХМ (8 мл) при $-78^\circ C$ до тех пор пока цвет реакционной смеси не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (1,39 г, 22,38 ммоль). Смесь нагревают до $25^\circ C$ и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM11) с получением соединения **1.744** (200 мг, 1,14 ммоль, 65,9% выход) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 9,97 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (с, 1H),

4,75 (с, 2H), 2,02-1,95 (м, 1H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,79-0,75 (м, 2H) ч/млн.

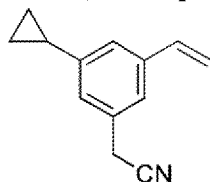
Синтез промежуточного соединения 1.747

1-(Хлорметил)-3-циклопропил-5-винилбензол 1.745



К раствору **соединения 1.743** (900 мг, 5,17 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют SOCl_2 (1,84 г, 15,50 ммоль) при 0°C . Смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водн. раствора NaHCO_3 (10 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.745** (940 мг) в виде желтого масла, и берут сразу на следующую стадию.

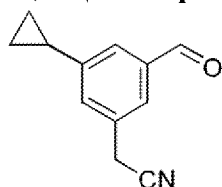
2-(3-Циклопропил-5-винилфенил)ацетонитрил 1.746



Раствор **соединения 1.745** (940 мг, 4,88 ммоль), TMSCN (677,56 мг, 6,83 ммоль) и ФТБА (6,34 мл, 1 М в ТГФ) в АЦН (80 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM16) с получением **соединения 1.746** (760 мг, 4,15 ммоль, 85% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,06 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,57 (дд, $J=17,6, 11,2$ Гц, 1H), 5,68 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,21 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 1,86-1,78 (м, 1H), 0,94-0,89 (м, 2H), 0,66-0,62 (м, 2H) ч/млн.

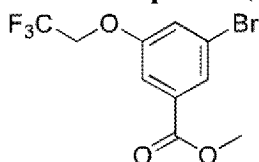
2-(3-Циклопропил-5-формилфенил)ацетонитрил 1.747



Озон барботируют через раствор **соединения 1.746** (760 мг, 4,15 ммоль) в ДХМ (8 мл) при -78°C до тех пор пока цвет смеси не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (3,35 г, 53,92 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM7) с получением **соединения 1.747** (380 мг, 2,05 ммоль, 49,5% выход) в виде желтого масла.

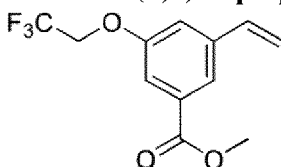
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 9,91 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,73 (с, 2H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.754

Метил 3-бром-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензоат 1.749

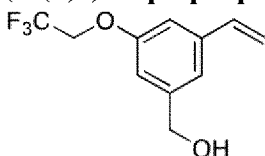
К раствору метил 3-бром-5-гидроксibenзоата (4,1 г, 17,75 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (4,12 г, 17,75 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляют K_2CO_3 (3,68 г, 26,62 ммоль). Смесь нагревают до $80^\circ C$ и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (200 мл \times 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.749** (5,75 г) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 7,74 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,92 (кв, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H) ч/млн.

Метил 3-(2,2,2-трифторэтокси)-5-винилбензоат 1.750

К раствору **соединения 1.749** (5,75 г, 18,37 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (4,53 г, 29,39 ммоль, 4,98 мл) в ДМЭ (60 мл) добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (1,34 г, 1,84 ммоль) и CsF (5,86 г, 38,57 ммоль). Смесь нагревают до $80^\circ C$ в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM18) с получением **соединения 1.750** (3 г, 11,53 ммоль, 62,8% выход) в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3-d$) δ : 7,81 (с, 1H), 7,49 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,43 (кв, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H) ч/млн.

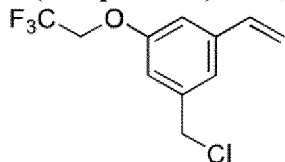
(3-(2,2,2-Трифторэтокси)-5-винилфенил)метанол 1.751

К раствору АГЛ (481,34 мг, 12,68 ммоль) в ТГФ (40 мл) при $0^\circ C$ добавляют **соединение 1.750** (3,3 г, 12,68 ммоль). Смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением водн. HCl (1 M) до pH=3 при $0^\circ C$. Смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат с Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.751** (2,4 г, 10,34 ммоль,

81,5% выход) в виде желтого масла.

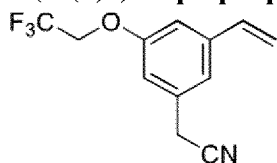
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,09 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,68 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,77 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,42-4,35 (м, 2H) ч/млн.

1-(Хлорметил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)-5-винилбензол 1.752



К раствору **соединения 1.751** (2,4 г, 10,34 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) медленно добавляют SOCl_2 (3,69 г, 31,01 ммоль, 2,25 мл) при 0°C . Смесь затем нагревают до 70°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят медленным добавлением насыщенного водн. раствора NaHCO_3 (10 мл), затем разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл \times 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл \times 2), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.752** (2,62 г) в виде желтого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

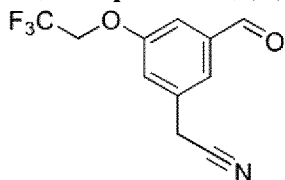
2-(3-(2,2,2-Трифторэтокси)-5-винилфенил)ацетонитрил 1.753



Смесь **соединения 1.752** (2,62 г, 10,45 ммоль), TMSCN (1,45 г, 14,63 ммоль) и ФТБА (13,59 мл, 1 М в ТГФ) в АЦН (80 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM16) с получением **соединения 1.753** (1,5 г, 6,22 ммоль, 59,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,06 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,67 (дд, $J=17,6, 10,8$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,38 (кв, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,74 (с, 2H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетонитрил 1.754



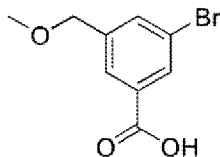
Озон барботируют через раствор **соединения 1.753** (1,5 г, 6,22 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -78°C до тех пор пока цвет смеси не станет синим. После продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (5,02 г, 80,84 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.754** (1 г, 4,11 ммоль, 66,1% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,01 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,27

(т, J=1,6 Гц, 1H), 4,47 (кв, J=8,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.803

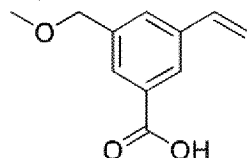
3-Бром-5-(метоксиметил)бензойная кислота 1.797



К смеси метил 3-бром-5-(бромметил)бензоата (900 мг, 2,92 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют NaOMe (1,58 г, 29,22 ммоль). Смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 4 ч. Смесь охлаждают до 25°C и концентрируют *в вакууме*. Остаток разбавляют водой (2 мл) и доводят до pH=5 водн. HCl (1 M). Смесь экстрагируют ЭА (20 мл × 2) и объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.797** (700 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,05 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,41 (с, 3H) ч/млн.

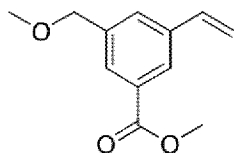
3-(Метоксиметил)-5-винилбензойная кислота 1.798



Смесь **соединения 1.797** (0,7 г, 2,86 ммоль), CsF (867,75 мг, 5,71 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (659,87 мг, 4,28 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (116,63 мг, 142,82 ммоль) в ДМЭ (10 мл) перемешивают при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтруют и концентрируют и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.798** (400 мг, 2,08 ммоль, 72,8% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,80 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,87 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,41 (с, 3H) ч/млн.

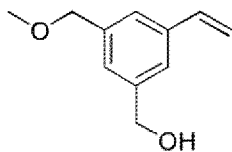
Метил 3-(метоксиметил)-5-винилбензоат 1.799



К смеси **соединения 1.798** (400 мг, 2,08 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляют SOCl₂ (1,24 г, 10,41 ммоль) при 0°C и затем смесь нагревают до 60°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают до 25°C и выливают в насыщ. водный раствор NaHCO₃ (50 мл). Водную фазу экстрагируют ЭА (50 мл × 3) и объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.799** (380 мг, 1,84 ммоль, 88,5% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 7,98 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,79 (дд, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 5,87 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,40 (с, 3H) ч/млн.

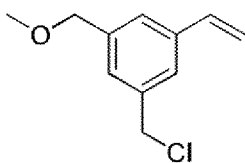
(3-(Метоксиметил)-5-винилфенил)метанол 1.800



К смеси **соединения 1.799** (380 мг, 1,84 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют АГЛ (83,91 мг, 2,21 ммоль) одной порцией под защитой азота при 0°C. Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают до 0°C и разбавляют ЭА (10 мл). Смесь гасят добавлением воды (0,2 мл) затем водного раствора NaOH (10% масс., 0,2 мл) и воды (0,6 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют Na₂SO₄ (1 г) и перемешивание продолжают в течение 0,5 ч. Полученную суспензию фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM2) с получением **соединения 1.800** (260 мг, 1,46 ммоль, 79,2% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 7,36 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,75 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,80 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,24 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,38 (с, 3H) ч/млн.

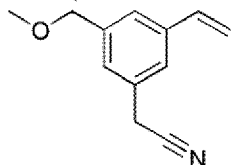
1-(Хлорметил)-3-(метоксиметил)-5-винилбензол 1.801



К смеси **соединения 1.800** (250 мг, 1,40 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляют SOCl₂ (333,76 мг, 2,81 ммоль) при 0°C. Смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.801** (250 мг), которое используют без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 7,41 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,74 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,82 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,27 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,39 (с, 3H) ч/млн.

2-(3-(Метоксиметил)-5-винилфенил)ацетонитрил 1.802

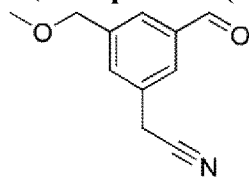


Смесь **соединения 1.801** (250 мг, 1,27 ммоль), TMSCN (189,16 мг, 1,91 ммоль) и ФТБА (2,54 мл, 1 М в ТГФ) в АЦН (50 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.802** (100 мг, 534,08 ммоль, 42,0% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 7,37-7,35 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,74 (дд, J=17,6, 11,2

Гц, 1H), 5,83 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,39 (с, 3H) ч/млн.

2-(3-Формил-5-(метоксиметил)фенил)ацетонитрил 1.803

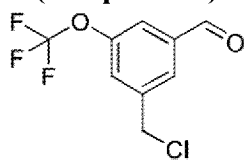


Озон барботируют в раствор **соединения 1.802** (100 мг, 534,08 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C до тех пор пока цвет реакции не станет синим. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (331,83 мг, 5,34 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.803** (80 мг, 422,81 ммоль, 79,2% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 9,98 (с, 1H), 7,82-7,81 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,42 (с, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.825

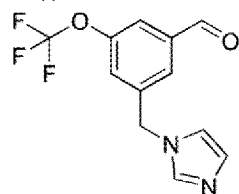
3-(Хлорметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.824



Озон барботируют к раствору **соединения 1.502** (100 мг, 422,62 мкмоль) при -78°C в ДХМ (5 мл) до тех пор пока цвет реакции не станет синим. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (0,44 г, 7,08 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.824** (60 мг, 251,48 мкмоль, 59,5% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CHCl_3 - d) δ : 10,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,65 (с, 2H) ч/млн.

3-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.825

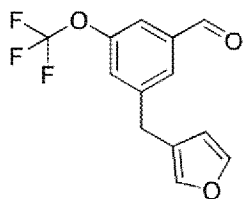


К раствору **соединения 1.824** (500 мг, 2,10 ммоль) в АЦН (5 мл) добавляют имидазол (713,33 мг, 10,48 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до 60°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют и неочищенный продукт очищают (PM151) с получением **соединения 1.825** (450 мг, 1,67 ммоль, 79,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=0,830$ мин, (271,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 100% чистота.

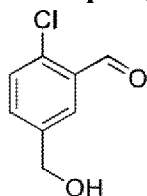
Синтез промежуточного соединения 1.826

3-(Фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.826



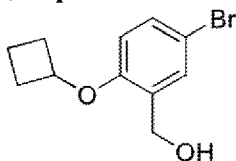
К раствору **соединения 1.824** (500 мг, 2,10 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), H₂O (0,15 мл) добавляют K₂CO₃ (579,28 мг, 4,19 ммоль), фуран-3-илбороновую кислоту (447,29 мг, 2,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (153,34 мг, 209,56 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM150) с получением **соединения 1.826** (360 мг, 1,24 ммоль, 59,3% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=1,001$ мин, (271,2 [M+H]⁺), 94,4% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.834**2-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.834**

К раствору (3-бром-4-хлор-фенил)метанола (1 г, 4,52 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют n-BuLi (3,79 мл, 2,5 М) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют ДМФ (330,01 мг, 4,52 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют ЭА (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ с обращенной фазой (АМ46) с получением **соединения 1.834** (200 мг, 1,17 ммоль, 25,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,570$ мин, (171,0 [M+H]⁺), 39,0% чистота

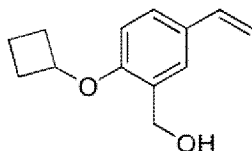
Синтез промежуточного соединения 1.64**(5-бром-2-циклобутоксифенил)метанол, 1.62**

[00360] К смеси 4-бром-2-(гидроксиметил)фенола (2,0 г, 9,95 ммоль) и бромциклобутана (2,66 г, 19,70 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют карбонат калия (3,4 г, 24,63 ммоль) под защитой азота при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и водную фазу экстрагируют ЭА (50 мл × 2). Объединенные органические фазы

промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM4) с получением **соединения 1.62** (1,6 г, 6,22 ммоль, 63,2% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 7,49 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=2,8, 8,8$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,52-2,39 (м, 2H), 2,18-2,05 (м, 2H), 1,83-1,67 (м, 2H) ч/млн.

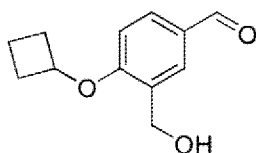
(2-циклобутокси-5-винилфенил)метанол, 1.63



[00361] К смеси трибутил(винил)станнана (1,85 г, 5,83 ммоль) и **соединения 1.62** (1,5 г, 5,83 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (337,06 мг, 291,69 мкмоль) под защитой азота при температуре окружающей среды. Смесь затем нагревают до 100°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем выливают в насыщенный водный раствор KF (20 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и затем экстрагируют ЭА (50 мл \times 4). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.63** (600 мг, 2,94 ммоль, 50,4% выход) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 7,48 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,71-6,62 (м, 2H), 5,62 (дд, $J=1,2, 17,6$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J=1,2, 10,8$ Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,21-2,07 (м, 2H), 1,86-1,68 (м, 2H) ч/млн.

4-циклобутокси-3-(гидроксиметил)бензальдегид, 1.64

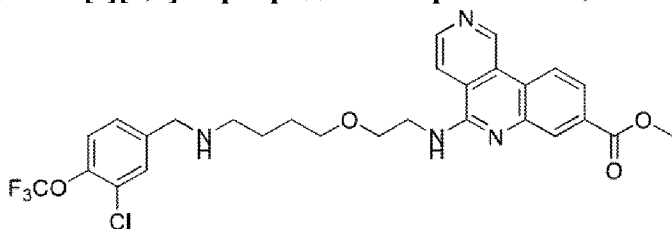


[00362] Озон барботируют в раствор **соединения 1.63** (600 мг, 2,94 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -78°C пока реакционная смесь не станет синей, затем реакционную смесь нагревают до 0°C и добавляют ДМС (1,82 г, 29,37 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и водный раствор экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM11) с получением **соединения 1.64** (250 мг, 1,21 ммоль, 41,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ : 9,83 (с, 1H), 7,98 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,54-2,46 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.155

Метил 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат, 1.155

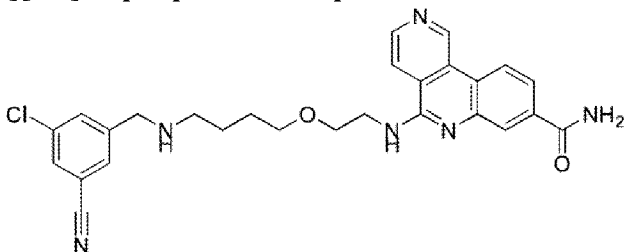


[00363] К смеси **соединения 1.154** (180 мг, 444,57 мкмоль) и ацетата натрия (109,41 мг, 1,33 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегид (90 мг, 400,78 мкмоль) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (450,00 мг, 2,12 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и фильтрат *was* концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM33) с получением **соединения 1.155** (103 мг, 178,51 мкмоль, 36,5% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (AM3): $v_u=0,812$ мин, (577,1 [M+H]⁺), 29% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.573

5-((2-(4-((3-Хлор-5-цианобензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид 1.573

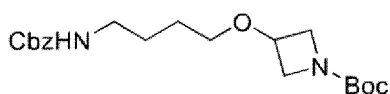


[00364] Смесь **Промежуточного соединения E** (80 мг, 205,19 мкмоль), ацетата натрия (67,33 мг, 820,76 мкмоль) и 3-хлор-5-формилбензонитрила (33,97 мг, 205,19 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12,5 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (130,47 мг, 615,57 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM57) с получением **соединения 1.573** (60 мг, 119,29 мкмоль, 58,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (AM7): $v_u=0,865$ мин, (503,1 [M+H]⁺), 66,1% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.399

трет-Бутил 3-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутокси)азетидин-1-карбоксилат 1.395

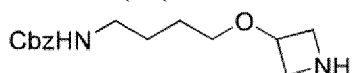


[00365] Смесь бензил N-(4-бромбутил)карбамата (3,30 г, 11,55 ммоль), трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (1 г, 5,77 ммоль), NaOH (2,31 г, 57,73 ммоль) и ЙТБА

(0,11 г, 298 ммоль) в H₂O (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют МТБЭ (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.395** (1,1 г, 50,3% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,37-7,28 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,86 (шс, 1H), 4,20-4,14 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 2H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 2H), 3,26-3,17 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 4H), 1,44 (с, 9H) ч/млн.

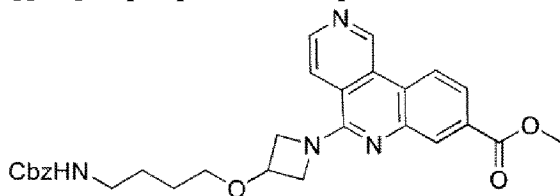
Бензил (4-(азетидин-3-илокси)бутил)карбамат 1.396



[00366] Смесь **соединения 1.395** (1,1 г, 2,91 ммоль) и ТФК (135,06 ммоль, 10 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.396** (1,5 г, соль ТФК) в виде коричневого масла, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,334 мин, (279,2 [M+H]⁺), 71% чистота.

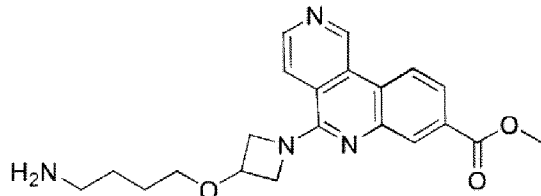
Метил 5-(3-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.397



[00367] Смесь **соединения 1.396** (0,4 г, 1,44 ммоль), **соединения 1.1** (0,3 г, 1,10 ммоль) и ДИПЭА (0,8 мл, 4,59 ммоль) в ДМСО (8 мл) перемешивают при 90°C в течение 16 ч, коричневое твердое вещество выпадает в осадок. Осадок собирают фильтрацией и очищают (PM47) с получением **соединения 1.397** (0,4 г, 70,7% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,875 мин, (515,3 [M+H]⁺), 100% чистота.

Метил 5-(3-(4-аминобутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.398

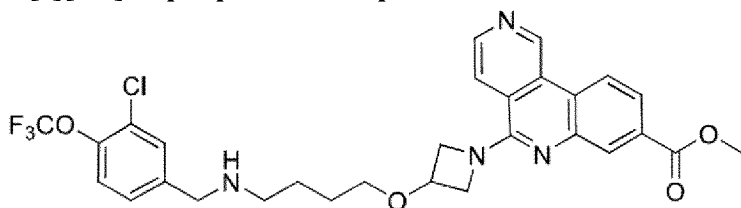


[00368] Смесь **соединения 1.397** (0,4 г, 0,777 ммоль), палладия на угле (0,05 г, 10% масс. Pd/C) и гидроксида аммония (0,5 мл, 3,25 ммоль, 25%) в MeOH (20 мл) гидрируют в атмосфере H₂ (1 атм.) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нагревают до 40°C и перемешивают в течение 5 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.398** (0,29 г, 98,1% выход)

в виде желтого твердого вещества, которое применяют сразу без дальнейшей очистки

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,690$ мин, $(381,2 [M+H]^+)$, 94,2% чистота.

Метил 5-(3-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.399

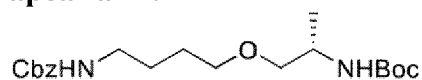


[00369] Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (0,17 г, 0,757 ммоль) и **соединения 1.398** (0,29 г, 0,762 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (0,7 г, 3,30 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM67) с получением **соединения 1.399** (0,17 г, 38,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,815$ мин, $(589,2 [M+H]^+)$, 100% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.625

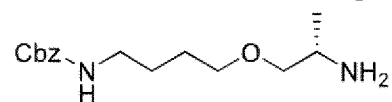
Трет-бутил N-[(1S)-2-[4-(бензилоксикарбониламино)бутокси]-1-метил-этил]карбамат 1.621



[00370] Смесь трет-бутил N-[(1S)-2-гидрокси-1-метил-этил]карбамата (2 г, 11,41 ммоль), бензил (4-бромбутил)карбамата (6,6 г, 23,06 ммоль), NaOH (4,57 г, 114,14 ммоль) и ЙТБА (0,21 г, 0,569 ммоль) в H₂O (11 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь добавляют в воду (80 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.621** (0,93 г, 1,83 ммоль, 16,1% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,968$ мин, $(403,2 [M+Na]^+)$, 75,3% чистота.

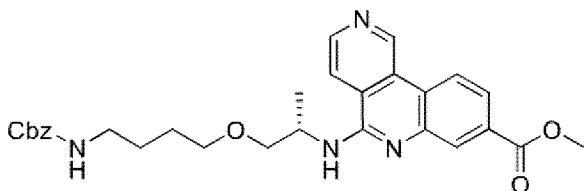
(S)-Бензил (4-(2-аминопропокси)бутил)карбамат 1.622



[00371] Смесь **соединения 1.621** (820 мг, 2,16 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 4 M) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM123) с получением **соединения 1.622** (460 мг, 1,64 ммоль, 76,1% выход, соль HCl) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,658$ мин, $(281,1 [M+H]^+)$, 100% чистота.

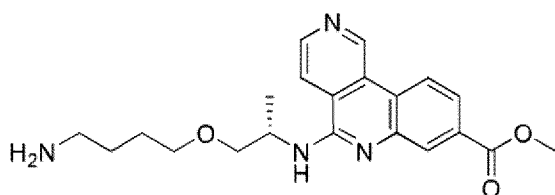
(S)-Метил 5-((1-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.623



[00372] Смесь **соединения 1.622** (440 мг, 1,57 ммоль, соль HCl), **соединения 1.1** (480,36 мг, 1,73 ммоль) и ДИПЭА (608,50 мг, 4,71 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM122) с получением **соединения 1.623** (400 мг, 723,26 мкмоль, 46,1% выход) в виде желтой смолы.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,849$ мин, $(517,4 [M+H]^+)$, 98,9% чистота.

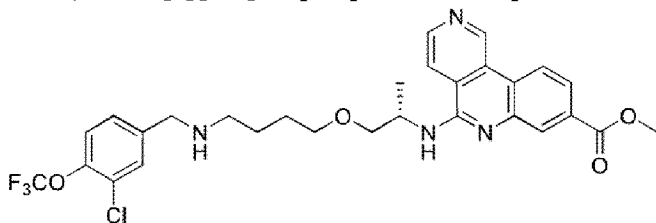
(S)-Метил 5-((1-(4-аминобутоксипропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.624



[00373] К смеси **соединения 1.623** (400 мг, 723,26 мкмоль, соль HCl) и водн. раствора гидроксида аммония (1,00 мл, 25%) в MeOH (10 мл) добавляют катализатор 10% палладий на угле (0,2 г) под защитой азота. Полученную суспензию гидрируют под одной атмосферой H₂ при комнатной температуре в течение 1 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.624** (170 мг, 61,5% выход) в виде желтого твердого вещества, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,599$ мин, $(383,3 [M+H]^+)$, 88,7% чистота.

(S)-Метил 5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксипропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.625

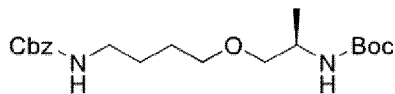


[00374] Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (60 мг, 267,18 мкмоль), **соединения 1.624** (120 мг, 241,70 мкмоль, соль ТФК) и ДИПЭА (93,72 мг, 725,11 мкмоль) в MeOH (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (45 мг, 716,08 мкмоль). Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM91) с получением **соединения 1.625** (50 мг, 29,3% выход, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,852$ мин, $(591,2 [M+H]^+)$, 98,5% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.609

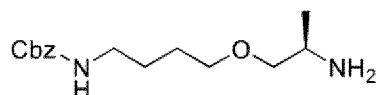
Трет-бутил N-[(1R)-2-[4-(бензилоксикарбониламино)бутокси]-1-метил-этил]карбамат 1.605



[00375] Смесь трет-бутил N-[(1R)-2-гидрокси-1-метил-этил]карбамата (2 г, 11,41 ммоль), бензил (4-бромбутил)карбамата (6,6 г, 23,06 ммоль) (Journal of the American Chemical Society, 2004, 126 (14), 4543-4549), NaOH (4,57 г, 114,14 ммоль) и ЙТБА (0,21 г, 0,569 ммоль) в H₂O (11 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (80 мл) и полученную смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.605** (0,86 г) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,977$ мин, (281,2 [M-tBuCO₂+2H]⁺), 49,7% чистота.

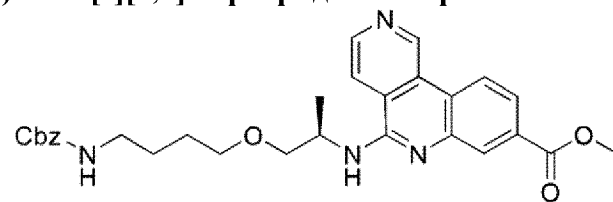
(R)-бензил (4-(2-аминопропокси)бутил)карбамат 1.606



[00376] Смесь **соединения 1.605** (0,86 г, 2,26 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 4 M) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM120) с получением **соединения 1.606** (0,41 г, 57,3% выход, соль HCl) в виде бесцветного масла

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,719$ мин, (281,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

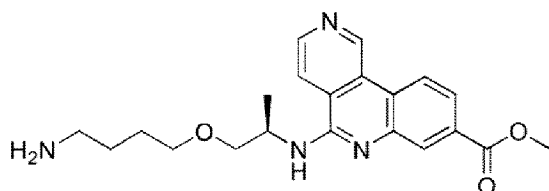
(R)-метил 5-((1-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.607



[00377] Смесь **соединения 1.606** (0,41 г, 1,29 ммоль, соль HCl), **соединения 1.1** (0,36 г, 1,32 ммоль) и ДИПЭА (4,02 ммоль, 0,7 мл) в ДМСО (4 мл) перемешивают при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме* и очищают (PM22) с получением **соединения 1.607** (0,5 г, 67,8% выход, соль HCl) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,878$ мин, (517,3 [M+H]⁺), 97,2% чистота.

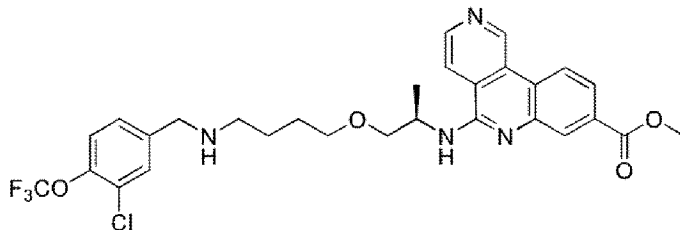
(R)-метил 5-((1-(4-аминобутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.608



[00378] Смесь **соединения 1.607** (0,5 г, 0,904 ммоль, соль HCl), катализатора 10% палладия на угле (0,1 г) и водного раствора гидроксида аммония (1,39 мл, 25%) в MeOH (20 мл) гидрируют под одной атмосферой H₂ при комнатной температуре в течение 2 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.608** (0,34 г, 98,3% выход) в виде желтого твердого вещества, которое используют сразу без очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,703$ мин, (383,3 [M+H]⁺), 90,9% чистота.

(R)-метил 5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси) пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.609



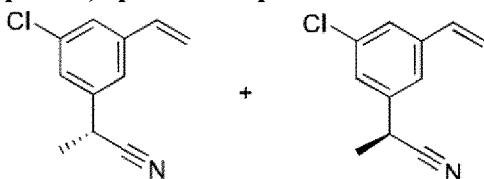
[00379] Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (0,2 г, 0,891 ммоль) и **соединения 1.608** (0,34 г, 0,889 ммоль) в MeOH (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (0,22 г, 3,50 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM119) с получением **соединения 1.609** (0,15 г, 17,89% выход, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_r=0,838$ мин, (591,2 [M+H]⁺), 98,9% чистота.

Синтез промежуточных соединений 1.837 и 1.838

Промежуточным соединениям 1.837 и 1.838 была присвоена следующая стереохимическая номенклатура, но они могут быть определены как любой энантиомер, так как окончательная стереохимия не была полностью выяснена аналитическими методами.

(R)-2-(3-хлор-5-винилфенил)пропаннитрил 1.835 и **(S)-2-(3-хлор-5-винилфенил)пропаннитрил 1.836**

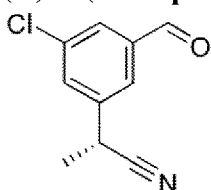


К раствору **соединения 1.365** (1,15 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют NaHMDS (6,47 мл, 1 М) при -78°C. После перемешивания в течение 1 ч, медленно

добавляют MeI (918,93 мг, 6,47 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM47) с получением 430 мг рацемического продукта, который разделяют СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD 250 мм \times 30 мм \times 10 мкм; подвижная фаза: [0,1% гидроксид аммония-ИПС]; В%: 15%-15%, 2,4 мин; 35 мин) с получением **соединения 1.835** (160 мг, 826,48 мкмоль, пик 1) и **соединения 1.836** (130 мг, 671,51 мкмоль, пик 2) в виде желтых масел.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,37 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,66 (дд, $J=17,2, 10,8$ Гц 1H), 5,81 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,91-3,86 (кв, 1H), 1,66 (д, $J=7,2$ Гц, 3H) ч/млн.

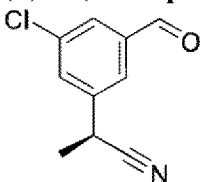
(R)-2-(3-хлор-5-формилфенил)пропаннитрил 1.837



Озон барботируют в раствор **соединения 1.835** (160 мг, 834,83 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при -78°C до тех пор пока цвет реакционной смеси не станет синим. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (674,28 мг, 10,85 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.837** (70 мг, 361,52 мкмоль, 43,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,00 (с, 1H), 7,84 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,00 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,71 (д, $J=7,2$ Гц, 3H) ч/млн.

(S)-2-(3-хлор-5-формилфенил)пропаннитрил 1.838

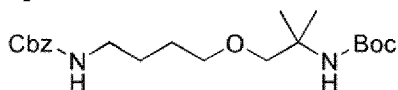


Озон барботируют в раствор **соединения 1.836** (130 мг, 678,30 мкмоль) в ДХМ (15 мл) при -78°C до тех пор пока цвет реакционной смеси не станет синим. Затем избыток озона продувают азотом, добавляют ДМС (547,85 мг, 8,82 ммоль). Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.838** (80 мг, 361,52 мкмоль, 43,3% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,00 (с, 1H), 7,84 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,00 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,71 (д, $J=7,6$ Гц, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.734

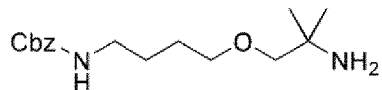
Трет-бутил N-[2-[4-(бензилоксикарбониламино)бутокси]-1,1-диметил-этил]карбамат 1.730



Смесь бензил (4-бромбутил)карбамата (12 г, 41,93 ммоль), трет-бутил (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (4 г, 21,14 ммоль), NaOH (8,45 г, 211,36 ммоль) и ЙТБА (0,4 г, 1,08 ммоль) в H₂O (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляют воду (100 мл) и полученную смесь экстрагируют МТБЭ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (90 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM22) с получением **соединения 1.730** (0,73 г, 8,2% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=1,027$ мин, (417,4 [M+Na]⁺), 94,3% чистота.

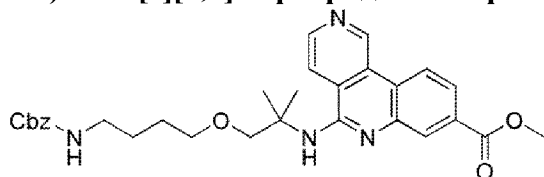
Бензил (4-(2-амино-2-метилпропокси)бутил)карбамат 1.731



Смесь **соединения 1.730** (730 мг, 1,85 ммоль) и ТФК (5 мл, 67,53 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.631** (0,69 г, 91,3% выход, соль ТФК) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,660$ мин, (295,3 [M+H]⁺), 98,9% чистота.

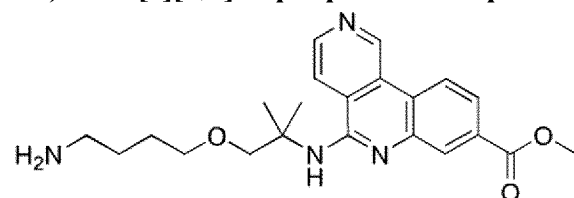
Метил 5-((1-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.732



Смесь **соединения 1.731** (690 мг, 1,69 ммоль, соль ТФК), **соединения 1.1** (550 мг, 2,02 ммоль) и ДИПЭА (1 мл, 5,74 ммоль) в ДМСО (9 мл) перемешивают при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM22) с получением **соединения 1.732** (250 мг, 20,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,915$ мин, (531,5 [M+H]⁺), 75,8% чистота.

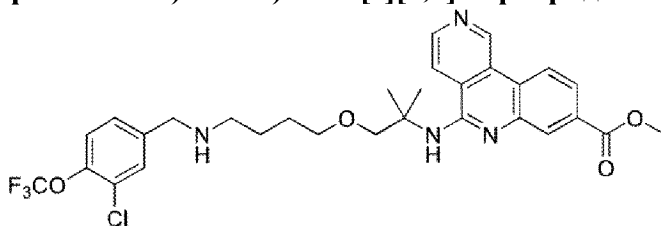
Метил 5-((1-(4-аминобутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.733



Смесь **соединения 1.732** (250 мг, 0,47 ммоль), 10% палладия на угле (0,1 г) и водн. раствора гидроксида аммония (0,3 мл, 1,95 ммоль, 25% масс.) в MeOH (10 мл) гидрируют в атмосфере 1 H₂ при комнатной температуре в течение 16 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.733** (90 мг, 34,1% выход, соль ТФК) в виде желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,726$ мин, (397,0 [M+H]⁺), 91,2% чистота.

Метил 5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.734

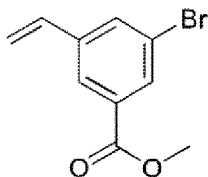


Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (44 мг, 0,20 ммоль), **соединения 1.733** (90 мг, 0,18 ммоль, соль ТФК) и ДИПЭА (0,1 мл, 0,54 ммоль) в MeOH (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (112 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM144) с получением **соединения 1.734** (25 мг, 21,9% выход, соль МК) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,871$ мин, (605,4 [M+H]⁺), 94,6% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.689

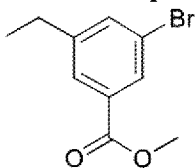
Метил 3-бром-5-винилбензоат 1.683



К раствору метил 3-бром-5-йод-бензоата (25,7 г, 75,38 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (11,73 г, 76,13 ммоль) в ДМЭ (300 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (5,52 г, 7,54 ммоль) и CsF (22,90 г, 150,76 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь выливают в воду (300 мл) и экстрагируют ЭА (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (300 мл × 3), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM1) с получением **соединения 1.683** (13,5 г, 56,00 ммоль, 74,3% выход) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,66 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,84 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,39 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H) ч/млн.

Метил 3-бром-5-этилбензоат 1.684

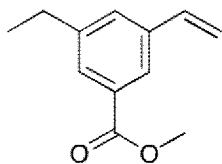


К раствору **соединения 1.683** (2,5 г, 10,37 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют PtO₂ (588,70 мг, 2,59 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазируют под вакуумом и продувают водородом три раза. Смесь перемешивают под давлением 15 ф/кв.д H₂ при 25°C в течение 0,5 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют с

получением **соединения 1.684** (2,3 г) в виде желтого масла, которое используют сразу без очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,982$ мин, (243,0 [M+H]⁺), 86,4% чистота.

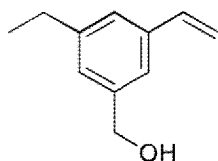
Метил 3-этил-5-винилбензоат 1.685



К раствору **соединения 1.684** (2,3 г, 9,46 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,19 г, 14,19 ммоль) в ДМЭ (50 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (692,29 мг, 946,12 мкмоль) и CsF (2,87 г, 18,92 ммоль). Смесь нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют ЭА (80 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл × 3), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM1) с получением **соединения 1.685** (1,4 г, 7,36 ммоль, 77,8% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,92 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,75 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,31 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,70 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 1,27 (т, J=5,2 Гц, 3H) ч/млн.

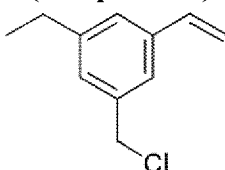
(3-Этил-5-винилфенил)метанол 1.686



К раствору **соединения 1.685** (1,4 г, 7,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют АГЛ (430 мг, 11,33 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и затем разбавляют H₂O (0,45 мл), 10% водн. раствором NaOH (0,45 мл) и H₂O (1,35 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют Na₂SO₄ (3 г). Смесь перемешивают при 20°C в течение еще 0,5 ч и затем фильтруют и фильтровальную лепешку промывают ЭА (50 мл × 3). Фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.686** (1,1 г, 6,78 ммоль, 92,1% выход) в виде желтого масла.

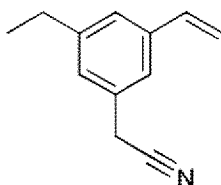
¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,29 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,76 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,81 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 2,74-2,67 (кв, 2H), 1,32-1,27 (т, 3H) ч/млн.

1-(Хлорметил)-3-этил-5-винилбензол 1.687



К раствору **соединения 1.686** (1 г, 6,16 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) медленно добавляют SOCl_2 (1,64 г, 13,78 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь затем нагревают до 90°C и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют ледяной водой (80 мл) медленно при 0°C и затем экстрагируют ЭА (50 мл \times 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.687** (1,1 г, 6,09 ммоль, 98,8% выход) в виде желтого масла, которое используют сразу на следующей стадии.

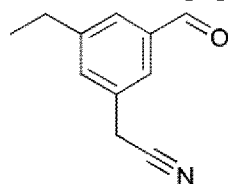
2-(3-Этил-5-винилфенил)ацетонитрил 1.688



К раствору **соединения 1.687** (1 г, 5,53 ммоль) в АЦН (20 мл) добавляют TMSCN (1,10 г, 11,07 ммоль) и ФТБА (11,07 мл, 1 М) при 20°C . Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM7) с получением **соединения 1.688** (900 мг, 5,26 ммоль, 94,9% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 7,20-7,18 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,69 (дд, $J=17,6$, 10,8 Гц, 1H), 5,77 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,68-2,62 (кв, 2H), 1,26-1,23 (т, 3H) ч/млн.

2-(3-Этил-5-формилфенил)ацетонитрил 1.689

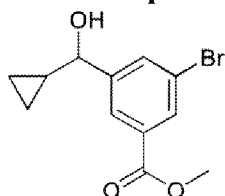


К раствору **соединения 1.688** (0,9 г, 5,26 ммоль) в ДХМ (15 мл) охлаждают до -78°C , барботируют озон до тех пор пока цвет смеси не станет синим. Медленно добавляют ДМС (4,90 г, 78,84 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM7) с получением **соединения 1.689** (750 мг, 4,33 ммоль, 82,38% выход) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 10,01 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 2,76 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.697

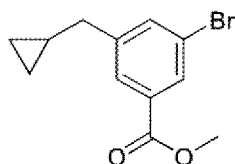
Метил 3-бром-5-(циклопропил(гидрокси)метил)бензоат 1.691



К раствору метил 3-бром-5-формил-бензоата (1,5 г, 6,17 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляют бромид циклопропилмагния (18,51 мл, 0,5 М) медленно при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь выливают в насыщенный водн. раствор NH₄Cl (100 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM12) с получением **соединения 1.691** (570 мг, 2,00 ммоль, 32,4% выход) в виде красного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,12 (шс, 1H), 1,23-1,13 (м, 1H), 0,71-0,55 (м, 2H), 0,55-0,33 (м, 2H) ч/млн.

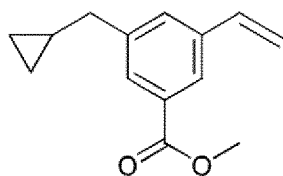
Метил 3-бром-5-(циклопропилметил)бензоат 1.692



К смеси ТФК (1,73 г, 15,13 ммоль) и Et₃SiH (815,60 мг, 7,01 ммоль) добавляют **соединение 1.691** (1 г, 3,51 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM1) с получением **соединения 1.692** (700 мг, 2,60 ммоль, 74,2% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,56 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,02-0,92 (м, 1H), 0,58-0,54 (м, 2H), 0,24-0,19 (м, 2H) ч/млн.

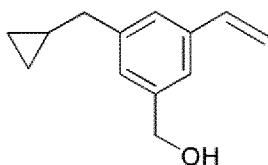
Метил 3-(циклопропилметил)-5-винилбензоат 1.693



К раствору **соединения 1.692** (600 мг, 2,23 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (0,6 мл) добавляют K₂CO₃ (616,23 мг, 4,46 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (686,71 мг, 4,46 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (163,12 мг, 222,94 мкмоль). Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM13) с получением **соединения 1.693** (330 мг, 1,53 ммоль, 68,4% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,93 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,74 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,82 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,31 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,58 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,05-0,96 (м, 1H), 0,57-0,53 (м, 2H), 0,24-0,20 (м, 2H) ч/млн.

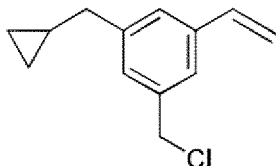
(3-(Циклопропилметил)-5-винилфенил)метанол 1.694



К раствору **соединения 1.693** (330 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют АГЛ (57,91 мг, 1,53 ммоль) медленно при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (0,1 мл) затем добавлением 10% водн. раствора NaOH (0,1 мл) и воды (0,3 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, добавляют Na₂SO₄ (3 г) и перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.694** (300 мг) в виде бесцветного масла.

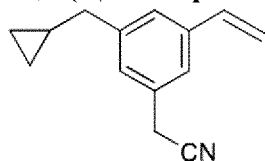
¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,27 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,72 (дд, J=17,6, 11,2 Гц 1H), 5,76 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,25 (д, J=11,2, 1H), 4,69 (с, 2H), 2,55 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,04-0,96 (м, 1H), 0,56-0,51 (м, 2H), 0,23-0,19 (м, 2H) ч/млн.

1-(Хлорметил)-3-(циклопропилметил)-5-винилбензол 1.695



К раствору **соединения 1.694** (300 мг, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) медленно добавляют SOCl₂ (492,00 мг, 4,14 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревают до 80°C и перемешивают в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (10 мл) и затем экстрагируют ЭА (50 мл × 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.695** (300 мг, 1,45 ммоль, 91,1% выход) в виде желтого масла, которое используют сразу.

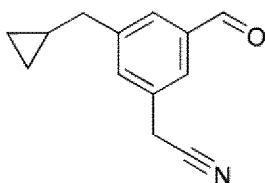
2-(3-(Циклопропилметил)-5-винилфенил)ацетонитрил 1.696



К раствору **соединения 1.695** (300 мг, 1,45 ммоль) в АЦН (20 мл) добавляют TMSCN (287,96 мг, 2,90 ммоль) и ФТБА (2,90 мл, 1 М в ТГФ) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM7) с получением **соединения 1.696** (300 мг) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 7,27 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (дд, J=17,2, 10,8 Гц, 1H), 5,77 (д, J=17,2 Гц, 1H), 5,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 2,55 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,04-0,95 (м, 1H), 0,55-0,50 (м, 2H), 0,23-0,19 (м, 2H) ч/млн.

2-(3-(Циклопропилметил)-5-формилфенил)ацетонитрил 1.697

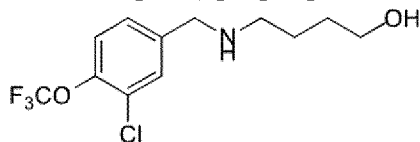


К раствору **соединения 1.696** (300 мг, 1,52 ммоль) в ДХМ (8 мл) охлаждают до -78°C, барботируют озон до тех пор, пока цвет смеси не станет синим. после продувания избытка озона азотом, добавляют ДМС (2,31 г, 37,18 ммоль). Смесь нагревают до 20°C и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM11) с получением **соединения 1.697** (230 мг, 1,15 ммоль, 75,9% выход) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ: 10,02 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 2,64 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,06-0,96 (м, 1H), 0,62-0,57 (кв, 2H), 0,26-0,23 (кв, 2H) ч/млн.

Синтез промежуточного соединения 1.782

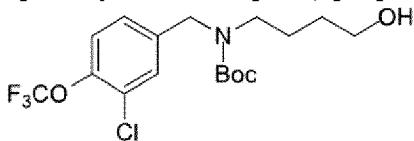
4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутан-1-ол 1.157



Раствор 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (1 г, 4,45 ммоль) и 4-аминобутан-1-ола (1,19 г, 13,36 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (1,12 г, 17,81 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM150) с получением **соединения 1.157** (1,2 г, соль МК) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,911$ мин, (298,1 [M+H]⁺), 96,6% чистота.

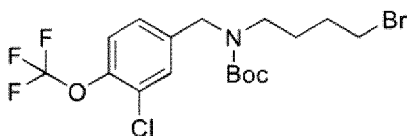
трет-Бутил 3-хлор-4-(трифторметокси)бензил(4-гидоксибутил)карбамат 1.158



К раствору **соединения 1.157** (1,2 г, 3,49 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воды (10 мл) добавляют NaHCO₃ (439,92 мг, 5,24 ммоль) и Вос₂О (914,32 мг, 4,19 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (90 мл × 3), сушат с Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.158** (890 мг, 2,21 ммоль, 63,2% выход) в виде светло-желтого масла.

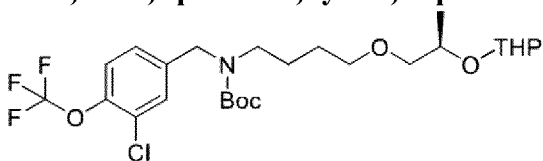
ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=1,049$ мин, (420,1 [M+Na]⁺), 73,2% чистота.

Трет-бутил (4-бромбутил)(3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)карбамат 1.778



К раствору **соединения 1.158** (3,1 г, 7,79 ммоль) и CBr_4 (3,10 г, 9,35 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют PPh_3 (2,45 г, 9,35 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM7) с получением **соединения 1.678** (2 г, 55,7% выход) в виде бесцветного масла, которое используют сразу.

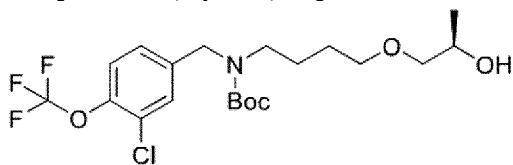
Трет-бутил 3-хлор-4-(трифторметокси)бензил(4-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бутил)карбамат 1.779



Смесь **соединения 1.778** (2 г, 4,34 ммоль), (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (Tetrahedron Letters, 2003, 44 (32), 6149-6151), (0,7 г, 4,37 ммоль), NaOH (1,74 г, 43,41 ммоль) и ЙТБА (160 мг, 0,43 ммоль) в H_2O (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (40 мл) и полученную смесь экстрагируют МТБЭ (20 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.779** (700 мг, 20,9% выход) в виде коричневого масла.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=1,071$ мин, (456,2 $[\text{M}-\text{THP}+2\text{H}]^+$), 69,8% чистота.

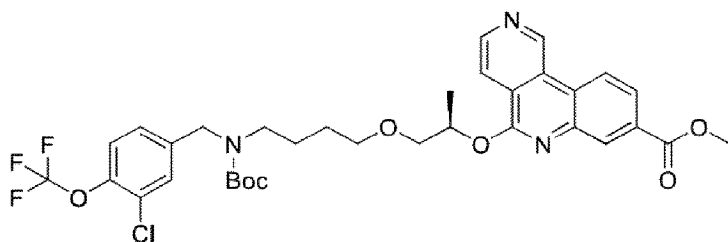
(R)-трет-бутил 3-хлор-4-(трифторметокси)бензил(4-(2-гидроксипропокси)бутил)карбамат 1.780



Смесь **соединения 1.779** (0,6 г, 1,30 ммоль) и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют K_2CO_3 (1 г) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Смесь затем фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM6) с получением **соединения 1.780** (0,5 г, 84,6% выход) в виде светло-желтого масла.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=1,065$ мин, (478,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 43,3% чистота.

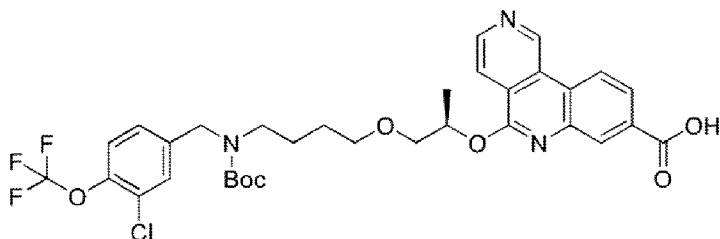
(R)-метил 5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.781



К раствору **соединения 1.780** (500 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют NaH (60 мг, 1,50 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляют **соединение 1.1** (450 мг, 1,65 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до 60°C и перемешивают в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM47) с получением **соединения 1.781** (100 мг, 12,5% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХМС (AM3): $t_R=1,247$ мин, (692,3 [M+H]⁺), 96,8% чистота.

(R)-5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота 1.782

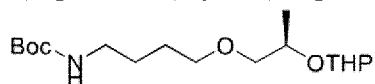


Смесь **соединения 1.781** (100 мг, 0,14 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,19 ммоль) в ТГФ (8 мл) и H₂O (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM150) с получением **соединения 1.782** (67 мг, 68,4% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $t_R=1,153$ мин, (678,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.729

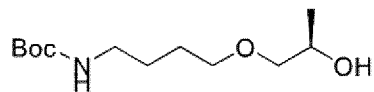
Трет-бутил (4-((2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бутил)карбамат 1.725



Смесь трет-бутил (4-бромбутил)карбамат (29,27 г, 116,10 ммоль), (2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (Tetrahedron Letters, 2003, 44 (32), 6149-6151), (9,3 г, 58,05 ммоль), NaOH (23,22 г, 580,49 ммоль) и ЙТБА (2,14 г, 5,79 ммоль) в H₂O (58 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выливают в воду (200 мл) и полученную смесь экстрагируют МТБЭ (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM6) с получением **соединения 1.725** (6,5 г) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 4,68-4,67 (м, 1H), 4,01-3,77 (м, 2H), 3,57-3,33 (м, 5H), 3,17-3,07 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 8H), 1,43 (с, 9H), 1,22-1,10 (м, 3H) ч/млн.

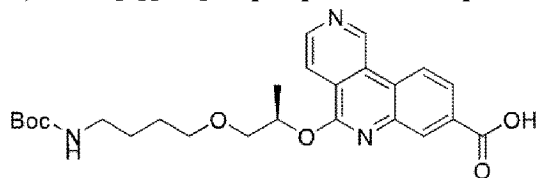
(R)-Трет-бутил (4-(2-гидроксипропокси)бутил)карбамат 1.726



Смесь **соединения 1.725** (5,6 г, 16,90 ммоль) и $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (321 мг, 1,69 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют K_2CO_3 (1 г) и полученную смесь концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM3) с получением **соединения 1.726** (1,1 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ : 4,80-4,60 (шс, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,67-3,45 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,13 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,65-1,52 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ч/млн.

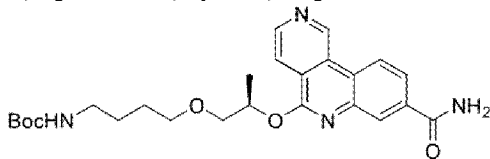
(R)-5-((1-(4-((Трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота 1.727



К раствору **соединения 1.726** (1,1 г, 4,45 ммоль) in ТГФ (20 мл) добавляют NaN (0,22 г, 5,50 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч, добавляют **соединение 1.1** (1,46 г, 5,34 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водой (1 мл) и концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM47) с получением **соединения 1.727** (0,66 г) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,931$ мин, (470,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 68,6% чистота.

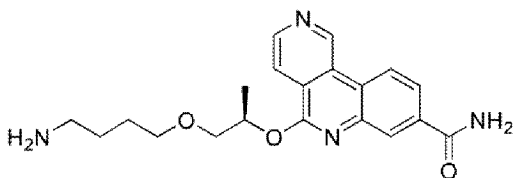
(R)-Трет-бутил (4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)окси)пропокси)бутил)карбамат 1.728



К смеси **соединения 1.727** (0,66 г, 1,41 ммоль), ДИПЭА (1,22 мл, 7,03 ммоль), ЭДКИ (540 мг, 2,82 ммоль) и NOVt (380 мг, 2,81 ммоль) в ДМФ (7 мл) добавляют NH_4Cl (300 мг, 5,61 ммоль) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревают до 70°C и перемешивают в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM150) с получением **соединения 1.728** (0,26 г, 39,1% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $\text{vu}=0,906$ мин, (469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 98,9% чистота.

(R)-5-((1-(4-Аминобутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид 1.729

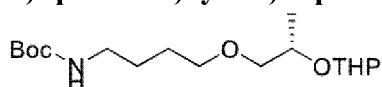


Смесь **соединения 1.728** (260 мг, 0,55 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 2 М) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.729** (0,25 г, соль HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,723$ мин, (369,4 [M+H]⁺), 93,3% чистота.

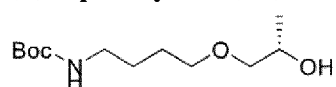
Синтез промежуточного соединения 1.681

Трет-бутил (4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бутил)карбамат 1.677



К раствору NaOH (13,23 г, 330,81 ммоль) в H₂O (33,08 мл) добавляют (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (5,3 г, 33,08 ммоль) (Journal of the American Chemical Society, 1984, 106, (17) 4916-4922), трет-бутил (4-бромбутил)карбамат (20 г, 79,32 ммоль) и ЙТБА (610,96 мг, 1,65 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (100 мл) и затем экстрагируют МТБЭ (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM7) с получением **соединения 1.677** (3 г, 9,05 ммоль, 27,4% выход) в виде бесцветного масла, которое используют сразу.

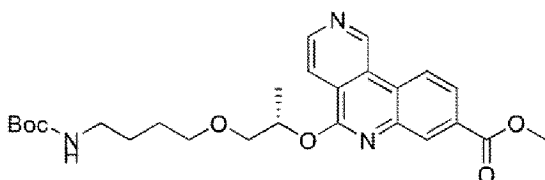
(S)-Трет-бутил (4-(2-гидроксипропокси)бутил)карбамат 1.678



К раствору **соединения 1.677** (3 г, 9,05 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляют TsOH•H₂O (200 мг, 1,16 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM4) с получением **соединения 1.678** (940 мг, 3,80 ммоль, 42% выход) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃-d) δ : 4,71 (шс, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,24-3,19 (т, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 1,96 (шс, 1H), 1,65-1,51 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

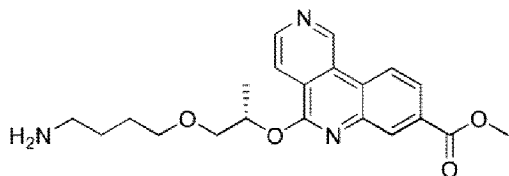
(S)-Метил 5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.679



К раствору **соединения 1.678** (820 мг, 3,32 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют NaN (198,92 мг, 4,97 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 20°C. После перемешивания при 20°C в течение 0,5 ч, добавляют **соединение 1.1** (904,07 мг, 3,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляют H₂O (80 мл) и затем экстрагируют ЭА (60 мл × 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM47) с получением **соединения 1.679** (460 мг, 951,29 мкмоль, 28,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $v_u=1,029$ мин, (484,2 [M+H]⁺), 94,8% чистота.

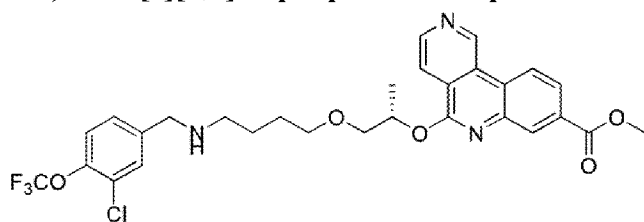
(S)-Метил 5-((1-(4-аминобутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.680



К раствору **соединения 1.679** (220 мг, 454,96 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляют раствор HCl в 1,4-диоксане (11,0 мл, 4 M). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM150) с получением **соединения 1.680** (240 мг, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM5): $v_u=0,987$ мин, (384,2 [M+H]⁺), 69,9% чистота.

(S)-Метил 5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.681

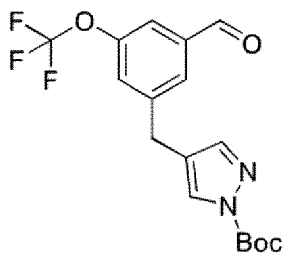


Смесь **соединения 1.680** (240 мг, 481,95 мкмоль), ацетат натрия (118,61 мг, 1,45 ммоль) и 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегид (108,23 мг, 481,95 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (306,44 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 3,5 ч. Неочищенный продукт очищают (PM143) с получением **соединения 1.681** (200 мг, 337,84 мкмоль, 70,1% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $v_u=0,907$ мин, (592,2 [M+H]⁺), 99,2% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.828

**Трет-бутил
карбоксилат 1.827**

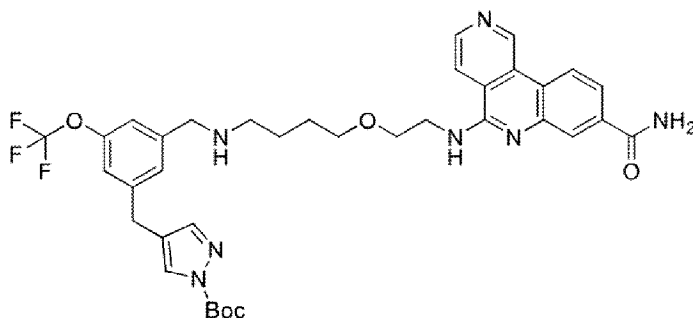


4-(3-формил-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-1-

К смеси **соединения 1.824** (500 мг, 2,10 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляют K₂CO₃ (579,28 мг, 4,19 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (678,08 мг, 2,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (153,34 мг, 209,56 мкмоль). Реакционную смесь затем нагревают до 70°C и перемешивают в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM150) с получением **соединения 1.827** (400 мг, 1,02 ммоль, 48,8% выход) в виде желтого масла.

ЖХМС (АМЗ): *vu*=0,975 мин, (392,9 [M+Na]⁺), 97,1% чистота.

**Трет-бутил
4-(3-(((4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)амино)этокси)бутил)амино)метил)-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-1-
карбоксилат 1.828**

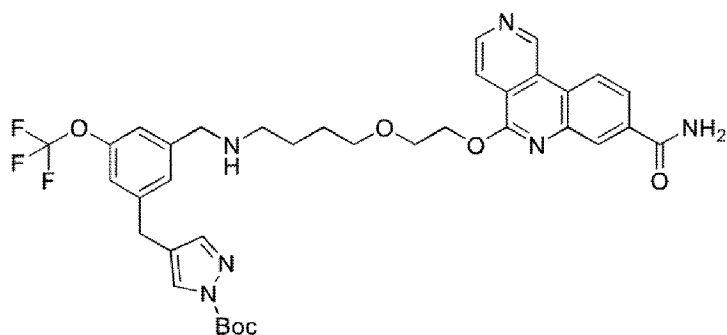


Смесь **Промежуточного соединения E** (210,56 мг, 540,07 мкмоль, соль HCl), ДИПЭА (209,40 мг, 1,62 ммоль) и **соединения 1.827** (200 мг, 540,07 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (101,81 мг, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме* и очищают (PM168) с получением **соединения 1.828** (100 мг, 129,45 мкмоль, 23,9% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): *vu*=0,809 мин, (708,3 [M+H]⁺), 86,0% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.829

**Трет-бутил
4-(3-(((4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)окси)этокси)бутил)амино)метил)-5-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-1-
карбоксилат 1.829**

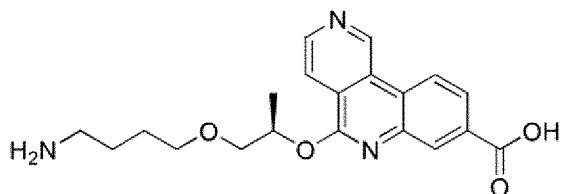


Смесь **соединения 1.57** (216,26 мг, 540,07 мкмоль, соль МК), ДИПЭА (209,40 мг, 1,62 ммоль) и **соединения 1.827** (200 мг, 540,07 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 3 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (101,82 мг, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM171) с получением **соединения 1.829** (150 мг, 211,65 мкмоль, 39,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,873$ мин, (709,3 [M+H]⁺), 78,5% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.832

(R)-5-((1-(4-аминобутоксипропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота 1.832

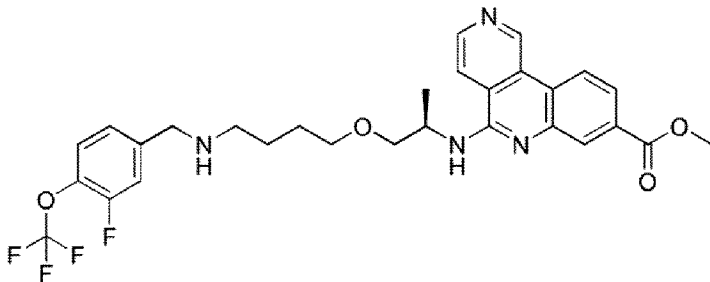


Смесь **соединения 1.727** (880 мг, 1,87 ммоль) и ТФК (10 мл, 135,06 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением **соединения 1.832** (680 мг, 83,8% выход, соль ТФК) в виде белого твердого вещества, которое применяют сразу без дальнейшей очистки.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,773$ мин, (370,4 [M+H]⁺), 96,0% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.831

(R)-метил 5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксипропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.831



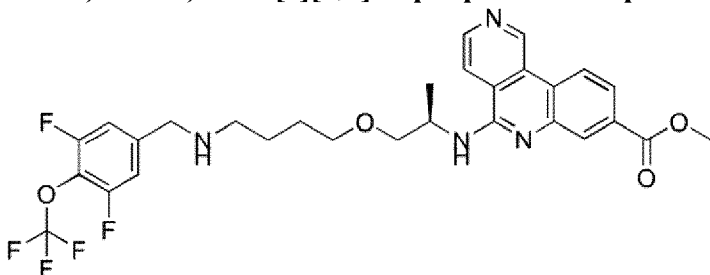
Смесь 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегида (75 мг, 0,36 ммоль), **соединения 1.608** (170 мг, 0,35 ммоль, соль HCl) и ДИПЭА (1,44 ммоль, 0,25 мл) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляют

триацетоксиборгидрид натрия (306 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM158) с получением **соединения 1.831** (130 мг, 55,6% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,832$ мин, $(575,2 [M+H]^+)$, 95,7% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.830

(R)-метил 5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксилат 1.830

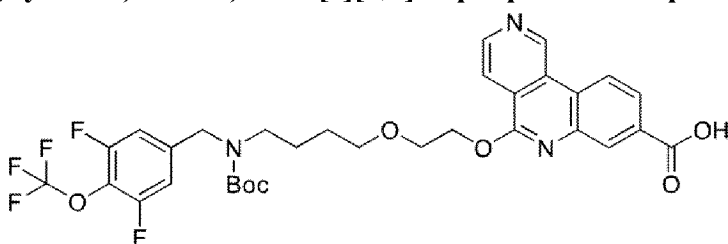


Смесь **соединения 1.608** (140 мг, 284,65 мкмоль, соль HCl), ДИПЭА (147,15 мг, 1,14 ммоль) и **соединения 1.507** (90,10 мг, 398,51 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 40°C в течение 12 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (241,31 мг, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM170) с получением **соединения 1.830** (100 мг, 156,60 мкмоль, 55,0% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,827$ мин, $(593,2 [M+H]^+)$, 95,6% чистота.

Синтез промежуточного соединения 1.840

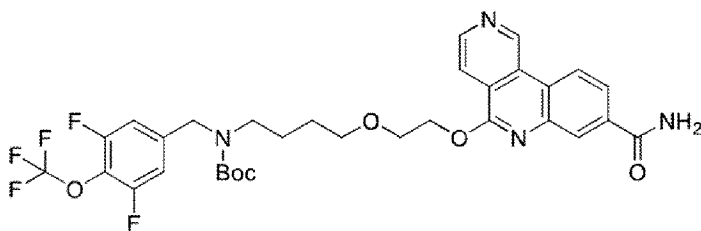
5-(2-(4-((Трет-бутоксикарбонил)(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота 1.839



К раствору **Примера 116** (3 г, 4,91 ммоль, соль МК) в EtOH (30 мл) добавляют ДИПЭА (1,86 г, 14,35 ммоль) и Boc_2O (1,43 г, 6,53 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка. Остаток очищают (PM150) с получением **соединения 1.839** (2,6 г, 3,01 ммоль, 61,42% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=1,076$ мин, $(666,1 [M+H]^+)$, 77,1% чистота.

Трет-бутил 4-(2-((8-карбамоилбензо[с][2,6]нафтиридин-5-ил)окси)этокси)бутил(3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)карбамат 1.840



К смеси **соединения 1.839** (500 мг, 744,56 мкмоль), NH_4Cl (398,28 мг, 7,45 ммоль) и ГАТУ (339,73 мг, 893,47 мкмоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (192,45 мг, 1,49 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка. Остаток очищают (PM150) с получением **соединения 1.840** (420 мг, 619,3 мкмоль, 83,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=1,027$ мин, (665,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 98,9% чистота.

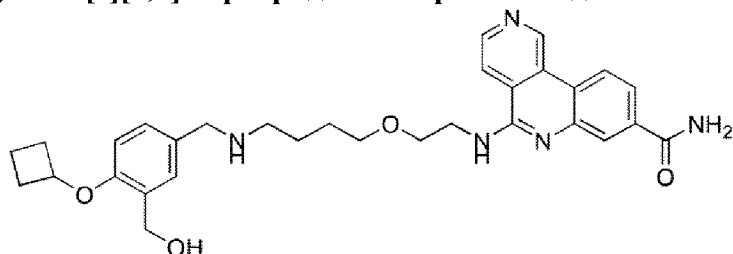
Примеры соединений

[00380] Примеры получают способами, представленными ниже, с применением Примеров получения выше. Где получают дополнительные материалы, получение включено в каждый Пример. Альтернативно, где применяют коммерчески доступные материалы, включена только конечная стадия, и нет необходимости в ссылочном номере промежуточного соединения.

[00381]

Пример 1

5-((2-(4-((4-циклобутоксид-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



[00382] Смесь **соединения 1.64** (40 мг, 193,95 мкмоль), **Промежуточного соединения E** (75,62 мг, 193,95 мкмоль, соль HCl) и ДИПЭА (50,13 мг, 387,90 мкмоль) в MeOH (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (205,53 мг, 969,76 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM23) с получением **Примера 1** (26,71 мг, 49,13 мкмоль, 25,3% выход, 100% чистота) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=0,726$ мин, (544,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 100% чистота.

^1H ЯМР (400МГц, MeOH- d_4) δ : 9,90 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,90-3,87 (т, 2H), 3,80-3,77 (т, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H),

2,47-2,36 (м, 2H), 2,09 (тт, J=2,4, 9,6 Гц, 2H), 1,87-1,60 (м, 2H), 1,60-1,56 (м, 4H) ч/млн.

Следующие примеры в Таблице 1 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 1, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения Е и соединений формулы (III)

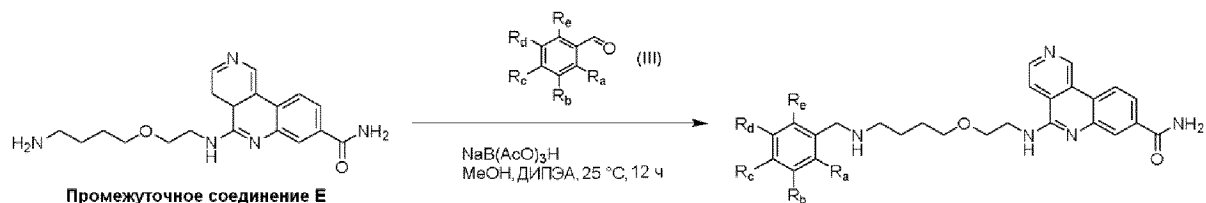
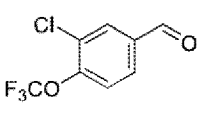
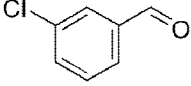
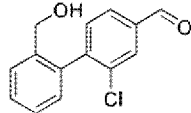
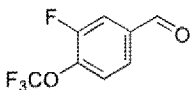
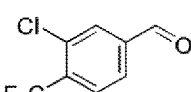
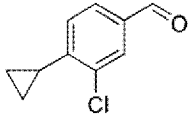
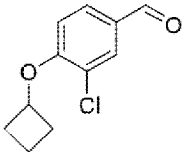


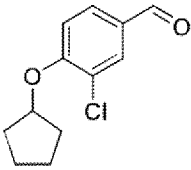
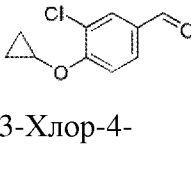
Таблица 1

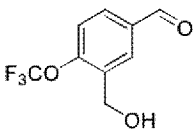
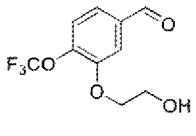
| № примера | Химическое наименование ИУПАС | Соединение (III) | Аналитические данные |
|-----------|---|--|--|
| Пример 3 | 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегид | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ 10,06 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,36-8,35 (д, 1H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,05 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,90-3,88 (т, 2H), 3,61 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,09-3,05 (т, 2H), 1,85-1,75 (квинтет, 2H), 1,63-1,62 (квинтет, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): v _у =0,739 мин, (562,0 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 25 |

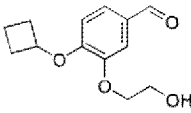
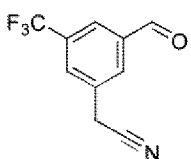
| | | | |
|----------|---|--|--|
| Пример 4 | 5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  <p>3-хлорбензальдегид</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 10,04 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=1,6, 8,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 4,03-4,01 (т, 2H), 3,88-3,86 (м, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07-3,03 (м, 2H), 1,83-1,75 (квинтет, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,683 мин, (478,0 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 26 |
| Пример 6 | 5-((2-(4-(((2-хлор-2'- (гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  <p>2-Хлор-2'- (гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид 1.345</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,61-7,58 (д, 1H), 7,44-7,39 (т, 2H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,06 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,09 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,87-1,79 (квин, 2H), 1,73-1,66 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,619 мин, (584,0 [M+H] ⁺), 99,5% чистота Способ очистки 28 |

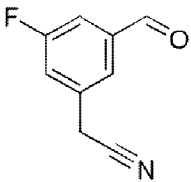
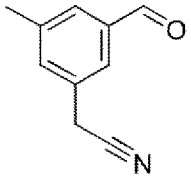
| | | | |
|----------|---|--|---|
| Пример 7 | 5-((2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  <p>3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегид</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 10,07 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,34-8,32 (д, 1H), 8,00 (дд, J=1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,38-7,36 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,06-4,03 (т, 2H), 3,90-3,87 (т, 2H), 3,62 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,09-3,05 (дд, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,70-1,64 (квинтет, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,746 мин, (546,4 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 27 |
| Пример 8 | 5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  <p>3-хлор-4-(трифторметил)бензальдегид</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 10,08 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,38-8,37 (д, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,07-4,05 (т, 2H), 3,90-3,88 (т, 2H), 3,64-3,61 (т, 2H), 3,10-3,06 (дд, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,755 мин, (546,4 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 27 |

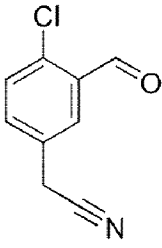
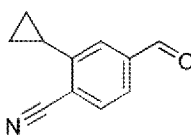
| | | | |
|------------------|---|---|--|
| <p>Пример 9</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропил бензил)амино) буюкси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Хлор-4-циклопропилбензальдегид 1.202</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=1,9, 7,9 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 4,04 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,90-3,86 (т, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05-2,99 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,727 мин, (518,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 29</p> |
| <p>Пример 10</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-4-циклобутокси бензил)амино) буюкси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-хлор-4-циклобутокси бензальдегид 1.32</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,40-8,30 (м, 2H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,73 (м, J=7,0 Гц, 1H), 4,05-4,03 (м, 4H), 3,88 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,53-2,43 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 2H), 1,94-1,62 (м, 6H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,737 мин, (548,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 27</p> |

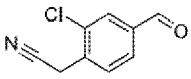
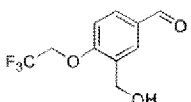
| | | | |
|----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 11</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-4-(циклопентилокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-хлор-4-(циклопентилокси)бензальдегид 1.33</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=2,2, 8,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,90-4,89 (м, 1H), 4,04-4,04 (м, 4H), 3,89-3,86 (т, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03-2,99 (т, 2H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 6H), 1,60-1,62 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,779 мин, (562,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 30</p> |
| <p>Пример 12</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Хлор-4-циклопропокси бензальдегид 1.90</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,37-8,36 (д, 1H), 8,33-8,31 (д, 1H), 7,99 (дд, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,36-7,35 (м, 1H), 4,05-4,03 (м, 4H), 3,91-3,84 (м, 3H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05-2,98 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 2H), 0,89-0,81 (м, 2H), 0,75-0,70 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,737 мин, (534,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 37</p> |

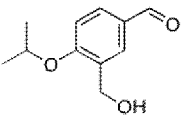
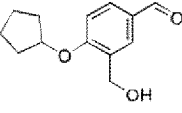
| | | | |
|----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 23</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-4-(трифторметокси)бензальдегид, 1.153</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,02 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 2H), 8,00 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,06 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,89 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,08-3,03 (т, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,712 мин, (558,2 [M+H]⁺), 99,3% чистота. Способ очистки 41</p> |
| <p>Пример 35</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(2-Гидроксиэтокси)-4-(трифторметокси)бензальдегид 1.402</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,05 (шс, 1H), 8,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41-8,40 (м, 2H), 8,01 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,18-4,14 (т, 4H), 4,07 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,93-3,86 (м, 4H), 3,60 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,05 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,85-1,76 (квин, 2H), 1,71-1,62 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,708 мин, (588,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 50</p> |

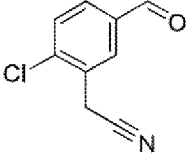
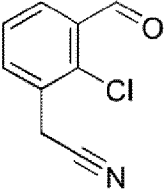
| | | | |
|----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 36</p> | <p>5-((2-(4-((4-циклобутокси-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-Циклобутокси-3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид 1.410</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,75-6,68 (м, 2H), 4,66-4,58 (квин, 1H), 4,04 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,91-3,84 (м, 4H), 3,79 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,60-3,53 (м, 4H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,72-1,55 (м, 5H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,708 мин, (574,3 [M+H]⁺), 96,9% чистота. Способ очистки 51</p> |
| <p>Пример 56</p> | <p>5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметил)фенил) ацетонитрил 1.469</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,06 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (шс, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (шс, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,77 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,46 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,52-2,51 (м, 2H), 1,58-1,44 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,714 мин, (551,3 [M+H]⁺), 99,4% чистота. Способ очистки 68</p> |

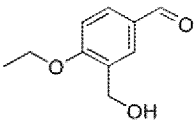
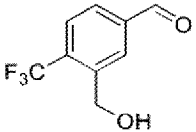
| | | | |
|----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 57</p> | <p>5-((2-(4-((3-((цианометил)-5- фторбензил) амино)бутокси) этил)амино)бензо [с][2,6]нафтириди н-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Фтор-5- формилфенил) ацетонитрил 1.472</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,89 (с, 1H), 8,76 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,17 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,72-1,66 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,672 мин, (501,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 68</p> |
| <p>Пример 58</p> | <p>5-((2-(4-((3-((цианометил)-5- метилбензил) амино)бутокси) этил)амино)бензо [с][2,6]нафтириди н-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5- метилфенил) ацетонитрил 1.475</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,6, Гц, 1H), 7,21-7,16 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,02 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,84-1,75 (квин, 2H), 1,72-1,65 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,705 мин, (497,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 68</p> |

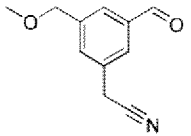
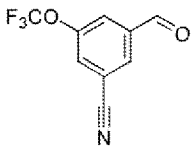
| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 59</p> | <p>5-((2-(4-((2-хлор-5-цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(4-Хлор-3-формилфенил)ацетонитрил 1.521</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄, широкие пики) δ: 9,72 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,07-7,99 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,84-3,80 (м, 4H), 3,61 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,719 мин, (517,3 [M+H]⁺), 98,6% чистота. Способ очистки 69</p> |
| <p>Пример 60</p> | <p>5-((2-(4-((4-циано-3-циклопропил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-Циклопропил-4-формилбензо нитрил 1.526</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,26-2,19 (м, 1H), 1,83-1,76 (квин, 2H), 1,72-1,65 (квин, 2H), 1,17-1,13 (м, 2H), 0,84-0,80 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,709 мин, (509,3 [M+H]⁺), 98,4% чистота. Способ очистки 63</p> |

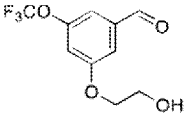
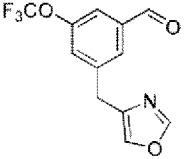
| | | | |
|----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 61</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-4-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(2-Хлор-4-формилфенил)ацетонитрил 1.524</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,86 (с, 1Н), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,45 (шс, 1Н), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1Н), 7,55-7,53 (м, 2Н), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,08 (с, 2Н), 3,95 (с, 2Н), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 2Н), 3,82 (т, J=5,2 Гц, 2Н), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,04 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 1,84-1,77 (квин, 2Н), 1,72-1,63 (квин, 2Н) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,721 мин, (517,3 [М+Н]⁺), 100% чистота. Способ очистки 69</p> |
| <p>Пример 62</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид 1.530</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1Н), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,66 (с, 2Н), 4,54 (кв, J=8,4 Гц, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,98 (т, J=7,6 Гц, 2Н), 1,82-1,74 (квин, 2Н), 1,71-1,64 (квин, 2Н) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,723 мин, (572,4 [М+Н]⁺), 100% чистота. Очистка АМ70</p> |

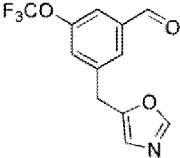
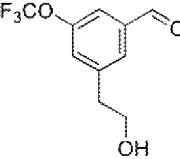
| | | | |
|----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 63</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-изопропоксибензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-4-изопропоксибензальдегид 1.668</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,90 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,42 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,60-4,56 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,72-1,67 (м, 2H), 1,29 (д, J=6,0 Гц, 6H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,734 мин, (532,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Очистка АМ70</p> |
| <p>Пример 64</p> | <p>5-((2-(4-((4-(циклопентилокси)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-(Циклопентилокси)-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.671</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,90 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,89 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,81 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,83-1,55 (м, 10H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,563 мин, (558,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Очистка АМ71</p> |

| | | | |
|----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 65</p> | <p>5-((2-(4-((4-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(2-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.478</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,05 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,07 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,90 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,84-1,77 (квин, 2H), 1,60-1,62 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,721 мин, (517,3 [M+H]⁺), 98,5% чистота. Способ очистки 50</p> |
| <p>Пример 66</p> | <p>5-((2-(4-((2-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(2-Хлор-3-формилфенил)ацетонитрил 1.483</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,84 (с, 1H), 8,73 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,53-8,45 (м, 2H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,89 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,63 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,08 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,79 (квин, 2H), 1,74-1,66 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,601 мин, (517,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Очистка АМ72</p> |

| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 68</p> | <p>5-((2-(4-((4-этокси-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-Этокси-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.635</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (шс, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,99 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,80-3,77 (м, 4H), 3,70 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,68-2,62 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 4H), 1,30 (т, J=6,8 Гц, 3H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,710 мин, (518,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 68</p> |
| <p>Пример 85</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-4-(трифторметил)бензальдегид 1.589</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,89 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 2,0, Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,86-1,78 (квин, 2H), 1,73-1,66 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,607 мин, (542,2 [M+H]⁺), 98,8% чистота. Способ очистки 92, затем 72</p> |

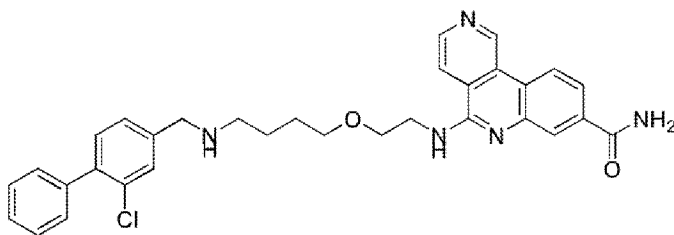
| | | | |
|-----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 153</p> | <p>5-((2-(4-((3- (цианометил)-5- (метоксиметил) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин- 8-карбоксаимид</p> |  <p>2-(3-Формил-5- (метоксиметил) фенил) ацетонитрил 1.803</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,86 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 3,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,69 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,55 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,61-1,57 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,689 мин, (527,1 [M+H]⁺), 98,4% чистота. Способ очистки 149</p> |
| <p>Пример 156</p> | <p>5-((2-(4-((3-циано- 5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин- 8-карбоксаимид</p> |  <p>3-Формил-5- (трифторметокси) бензонитрил 1.714</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,87 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 3,89 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,57 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,54 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,65-1,55 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,648 мин, (553,2 [M+H]⁺), 99,2% чистота. Способ очистки 153</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|---|---|
| <p>Пример 157</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2- гидроксиэтокси)- 5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин- 8-карбоксамид</p> |  <p>3-(2- Гидроксиэтокси)-5- (трифторметокси) бензальдегид 1.718</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,94 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,08-4,06 (м, 4H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,87 (J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,72-1,66 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,629 мин, (588,3 [M+H]⁺), 99,4% чистота. Способ очистки 154</p> |
| <p>Пример 158</p> | <p>5-((2-(4-((3- (оксазол-4- илметил)-5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин- 8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Оксазол-4- илметил)-5- (трифторметокси) бензальдегид 1.712</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,74-1,66 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,765 мин, (609,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 155</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 159</p> | <p>5-((2-(4-((3-(оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.713</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,93 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,82 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,755 мин, (609,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 155</p> |
| <p>Пример 165</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(2-Гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.723</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83-3,80 (т, 2H), 3,80-3,77 (т, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,72-1,66 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,632 мин, (572,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 160</p> |

Пример 2

5-((2-(4-(((2-Хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



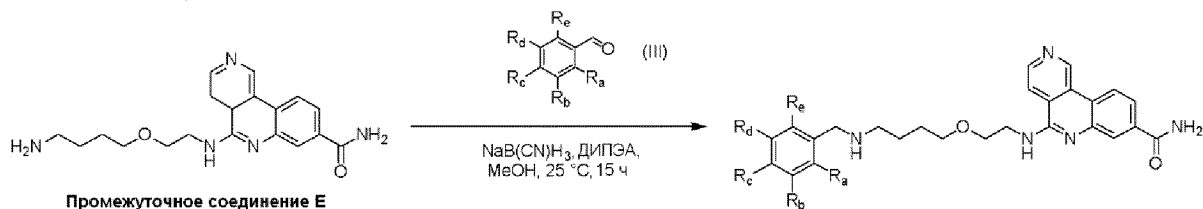
[00383] Смесь **Промежуточного соединения Е** (150 мг, 0,385 ммоль, соль HCl), ДИПЭА (44,52 мг, 0,344 ммоль) и 3-хлор-4-фенилбензальдегида (83 мг, 0,383 ммоль) в MeOH (4 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (75 мг, 1,19 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* и очищают (PM24) с получением **Примера 2** (63,38 мг, 0,0949 ммоль, 24,7% выход, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,786$ мин, (554,1 [M+H]⁺), 100% чистота.

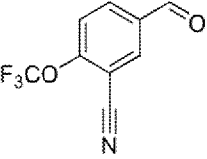
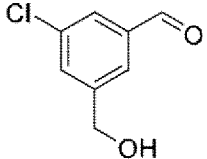
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 10,07 (с, 1H), 8,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,43-8,37 (м, 2H), 8,03 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 7H), 4,19 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,92-3,87 (т, 2H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,12-3,05 (м, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H) ч/млн

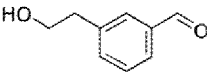
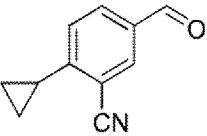
Следующие примеры в Таблице 2 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 2, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения Е и соединений формулы (III).

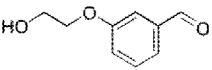
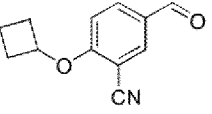
Таблица 2

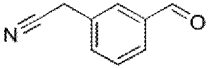
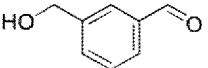


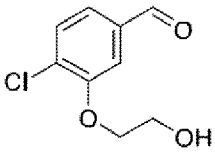
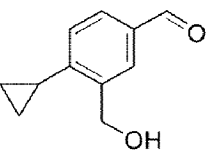
| № примера | Химическое наименование ИУРАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|-------------------------------|------------------|----------------------|
| | | | |

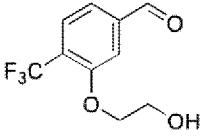
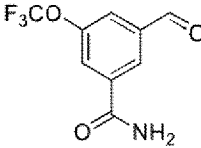
| | | | |
|----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 5</p> | <p>5-((2-(4-((3-циано-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>5-Формил-2-(трифторметокси)бензонитрил 1.136</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,94 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,31-8,29 (д, 1H), 7,99 (д, J=2,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,04 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,90-3,87 (т, 2H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,11-3,07 (дд, 2H), 1,85-1,78 (квintет, 2H), 1,72-1,63 (квintет, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,715 мин, (553,1 [M+H]⁺), 98,1% чистота.</p> <p>Способ очистки 27</p> |
| <p>Пример 13</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,43-8,35 (м, 2H), 8,02 (дд, J=1,5, 8,6 Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,37 (д, J=9,3 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,89 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,663 мин, (508,0 [M+H]⁺), 100% чистота.</p> <p>Способ очистки 31</p> |

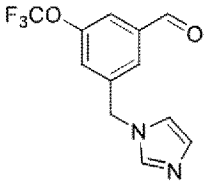
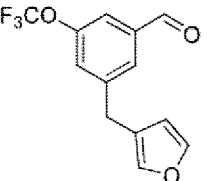
| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 14</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,07 (шс, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,41-8,39 (д, 1H), 8,02 (дд, J=1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 4H), 4,12 (с, 2H) 4,12-4,06 (т, 2H), 3,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,77 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (м, J=6,0 Гц, 2H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,648 мин, (488,1 [M+H]⁺), 99,2% чистота. Способ очистки 32</p> |
| <p>Пример 18</p> | <p>5-((2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-циклопропил-5-формилбензонитрил 1.52</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,08 (с, 1H), 8,99 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,41-8,39 (д, 1H), 8,04 (дд, J=1,3, 8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,64-7,61 (дд, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,08 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,91-3,88 (т, 2H), 3,61 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,06-3,02 (т, 2H), 2,30-2,21 (септет, 1H), 1,85-1,75 (квинтет, 2H), 1,69-1,61 (квинтет, 2H), 1,20-1,15 (м, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,603 мин, (509,1 [M+H]⁺), 97,4% чистота. Способ очистки 37</p> |

| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 19</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2- гидроксиэтокси) бензил)амино) бутокси)этил)ами но)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> | <p></p> <p>3-(2- гидроксиэтокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,04 (шс, 1H), 8,97 (шс, 1H), 8,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,41 (шс, 2H), 8,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-6,94 (м, 3H), 4,10-4,05 (м, 6H), 3,90-3,85 (м, 4H), 3,60 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,647 мин, (504,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 31</p> |
| <p>Пример 20</p> | <p>5-((2-(4-((3-циано- 4-циклобутокси бензил)амино) бутокси)этил)ами но)бензо[с][2,6]на фтиридин-8- карбоксамид</p> | <p></p> <p>2-циклобутокси-5- формилбензонитри л 1.47</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,06 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=2,3, 8,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,04 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,87 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,55- 2,47 (м, 2H), 2,24-2,14 (квин, 2H), 1,95-1,74 (м, 4H), 1,72-1,64 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,740 мин, (539,4 [M+H]⁺), 98,6% чистота. Способ очистки 21</p> |

| | | | |
|----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 21</p> | <p>5-((2-(4-((3-((цианометил)бенз ил)амино)бутокси этил)амино)бензо [с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формилфенил) ацетонитрил</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,08 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 4,06 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,86 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,84- 1,76 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,677 мин, (483,4 [M+H]⁺), 98,6% чистота. Способ очистки 39</p> |
| <p>Пример 22</p> | <p>5-((2-(4-((3-((гидроксиметил) бензил)амино) бутокси)этил)ами но)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>3-(гидроксиметил) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,05 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40-8,38 (д, 1H), 8,02 (дд, J=1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,44-7,31 (м, 4H), 4,63 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,89 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,83-1,73 (квин, 2H), 1,69-1,60 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,548 мин, (474,3 [M+H]⁺), 97,5% чистота. Способ очистки 40</p> |

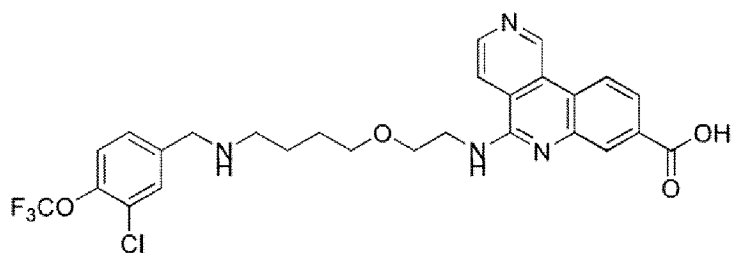
| | | | |
|----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 24</p> | <p>5-((2-(4-((4-хлор-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-Хлор-3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид, 1.412</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,10 (с, 1H), 9,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42-8,38 (м, 2H), 8,04 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 4H), 4,08 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,94-3,88 (м, 4H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,660 мин, (538,2 [M+H]⁺), 100% чистота.</p> <p>Способ очистки 42</p> |
| <p>Пример 29</p> | <p>5-((2-(4-((4-циклопропил-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-Циклопропил-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.537</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,05 (с, 1H), 8,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,01 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,87 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,80-1,72 (квин, 2H), 1,70-1,64 (квин, 2H), 0,98-0,94 (м, 2H), 0,65-0,61 (м, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,731 мин, (514,5 [M+H]⁺), 100% чистота.</p> <p>Способ очистки 42</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 38</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2- гидроксиэтокси)- 4-(трифторметил) бензил)амино) бутокси)этил)ами но)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>3-(2- Гидроксиэтокси)-4- (трифторметил) бензальдегид 1.406</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,03 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41- 8,39 (м, 2H), 8,01 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,21- 4,17 (м, 4H), 4,07 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,92-3,86 (м, 4H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,86- 1,78 (квин, 2H), 1,71-1,63 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМ3): ву=0,636 мин, (572,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 50</p> |
| <p>Пример 168</p> | <p>5-((2-(4-((3- карбамоил-5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этил)ами но)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>3-Формил-5- (трифторметокси) бензамид 1.675</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,76 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,56 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,56 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,64-1,56 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,844 мин, (571,2 [M+H]⁺), 100% Способ очистки 117</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 172</p> | <p>5-((2-(4-((3-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.825</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,93 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,83-1,75 (квин, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,661 мин, (608,2 [M+H]⁺), 96,9% чистота. Способ очистки 167</p> |
| <p>Пример 173</p> | <p>5-((2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.826</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,78 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,77 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,686 мин, (608,1 [M+H]⁺), 97,5% чистота. Способ очистки 175</p> |

Пример 15

5-((2-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



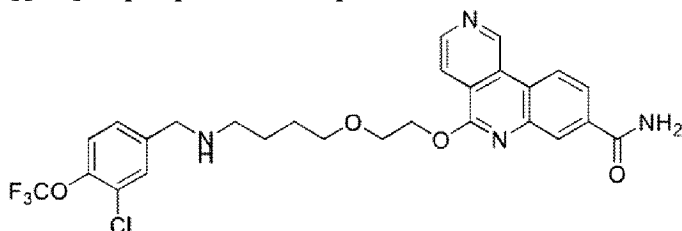
[00384] К смеси **соединения 1.155** (50 мг, 86,66 мкмоль) в ТГФ (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляют LiOH·H₂O (18,18 мг, 433,28 мкмоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Смесь подкисляют водн. HCl (1 N) to pH4. Полученную смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM34) с получением **Примера 15** (26,77 мг, 39,54 мкмоль, 45,6% выход, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,781$ мин, (563,1 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,07 (с, 1H), 8,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=1,6, 8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50-7,49 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,03 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,88 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,64-3,61 (т, 2H), 3,07-3,04 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H) ч/млн.

Пример 16

5-(2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



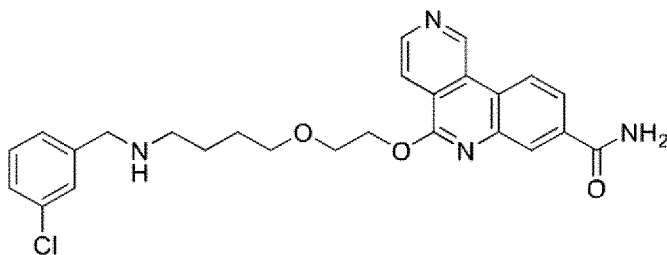
[00385] Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (33,08 мг, 147,30 мкмоль), **соединения 1.57** (75 мг, 147,30 мкмоль, соль ТФК) и ацетат натрия (24,17 мг, 294,60 мкмоль) в метаноле (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (92,56 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (PM35) с получением **Примера 16** (40,09 мг, 58,63 мкмоль, 39,8% выход, 99,08% чистота, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,819$ мин, (563,2 [M+H]⁺), 99,08% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,06 (с, 1H), 8,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,81 (м, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=0,8, 5,6 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 4,87-4,83 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,01-3,99 (м, 2H), 3,69 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H) ч/млн.

Пример 17

5-(2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



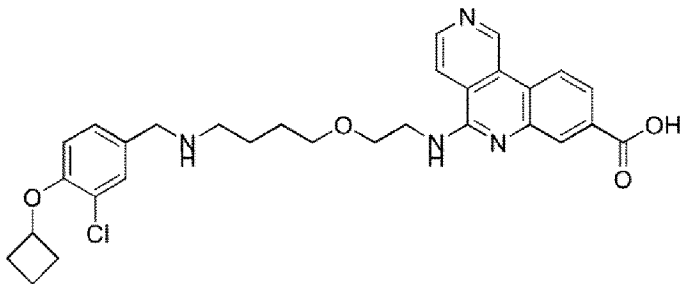
[00386] Смесь 3-хлорбензальдегида (20,71 мг, 147,30 мкмоль, 16,70 мкл), **соединения 1.57** (75 мг, 147,30 мкмоль, соль ТФК) и ацетат натрия (24,17 мг, 294,60 мкмоль) в метаноле (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, и затем добавляют цианоборгидрид натрия (92,56 мг, 1,47 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка, который очищают (РМ37) с получением **Примера 17** (41,86 мг, 70,59 мкмоль, 47,9% выход, 100% чистота, соль ТФК) в виде желтой смолы.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,663$ мин, (479,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ : 9,98 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 4,85-4,80 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,01-3,99 (м, 2H), 3,70 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,12-3,08 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) ч/млн.

Пример 25

5-((2-(4-((3-Хлор-4-циклобутоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



[00387] Смесь **Промежуточного соединения R** (70 мг, 179,09 мкмоль), **соединения 1.32** (37,63 мг, 179,09 мкмоль) и ацетата натрия (58,67 мг, 716,36 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12,5 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (113,87 мг, 537,27 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (РМ43) с получением **Примера 25** (25,42 мг, 46,30 мкмоль, 25,9% выход) в виде желтой смолы.

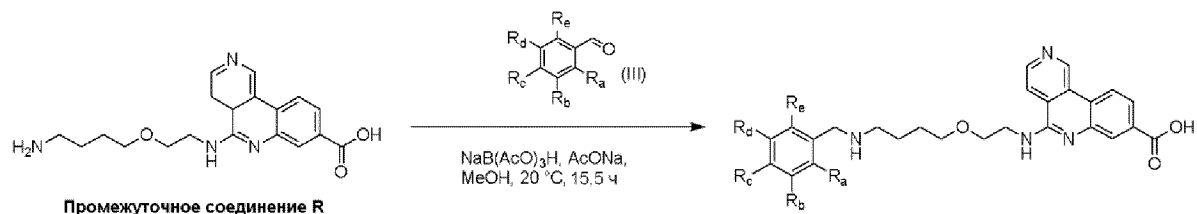
ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,790$ мин, (549,3 [M+H]⁺), 100% чистота.

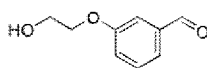
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,04 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,72-4,64 (квин, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,67 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 2H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,08-1,98 (квин, 2H), 1,83-1,74 (кв, 1H), 1,66-1,54 (квин, 1H), 1,57-

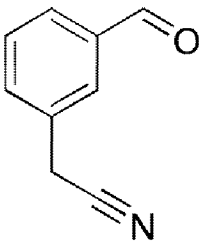
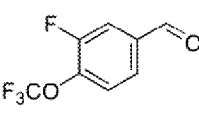
1,47 (м, 4H) ч/млн.

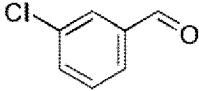
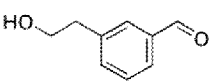
Следующие примеры в Таблице 3 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 25, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения R и соединений формулы (III).

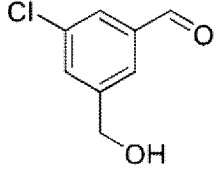
Таблица 3



| № примера | Химическое наименование ИУРАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|---|---|---|
| Пример 26 | 5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  3-(2-гидроксиэтокси)бензальдегид | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 9,99 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,85 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 3,94 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 4H), 3,43 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,69 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,689 мин, (505,4 [M+H] ⁺), 98,4% чистота. Способ очистки 44 |

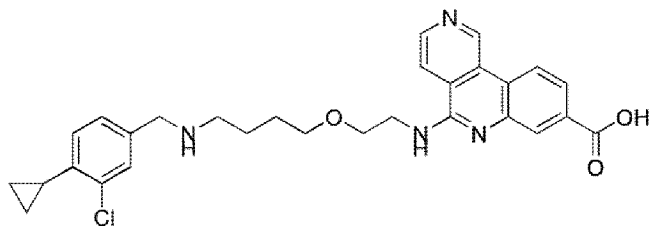
| | | | |
|----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 27</p> | <p>5-((2-(4-((3- (цианометил) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин -8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3- Формилфенил) ацетонитрил 1.134</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,03 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,77-3,74 (м, 4H), 3,68 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H), 1,57-1,51 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,694 мин, (484,4 [M+H]⁺), 95,5% чистота. Способ очистки 45</p> |
| <p>Пример 28</p> | <p>5-((2-(4-((3- фтор-4- (трифторметокси)) бензил)амино) бутокси)этил) амино)бензо[с] [2,6]нафтиридин -8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-фтор-4- (трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,84 (шс, 2H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (шс, 1H), 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,16 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,84 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,97-2,90 (м, 2H), 1,60-1,52 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,791 мин, (547,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 46</p> |

| | | | |
|----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 30</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-хлорбензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,93 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,85-8,77 (м, 3H), 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,25 (шс, 1H), 7,88 (дд, J=1,6, 8,4 Гц 1H), 7,57 (с, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H), 4,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 1,69-1,62 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,759 мин, (479,4 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 48</p> |
| <p>Пример 32</p> | <p>5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-(2-гидроксиэтил)бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,18 (шс, 1H), 9,10-8,86 (шм, 4H), 8,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 4H), 4,04 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,90-3,83 (м, 2H), 3,74 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,72 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,704 мин, (489,5 [M+H]⁺), 97,6% чистота. Способ очистки 48</p> |

| | | | |
|-----------|---|--|--|
| Пример 31 | 5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.102</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,94 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,88-8,77 (м, 3H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (шс, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,09 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,85 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,74 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,95-2,89 (м, 2H), 1,70-1,52 (м, 4H), ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,718 мин, (509,4 [M+H] ⁺), 98,3% чистота. Способ очистки 48 |
|-----------|---|--|--|

Пример 33

5-((2-(4-((3-Хлор-4-циклопропилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



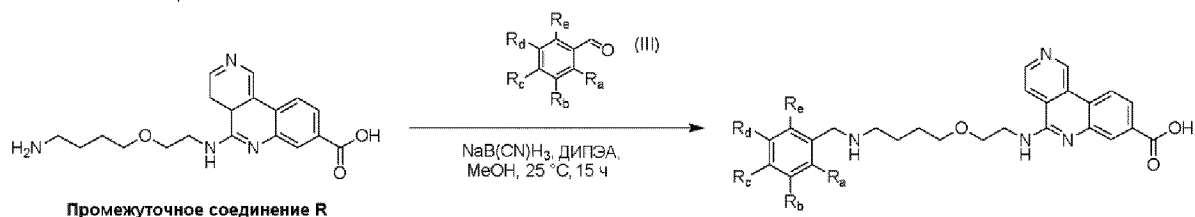
[00388] Смесь **Промежуточного соединения R** (70 мг, 179,09 мкмоль), **соединения 1.202** (32,35 мг, 179,09 мкмоль) и ДИПЭА (46,29 мг, 358,18 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (33,76 мг, 537,27 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 3 ч. Концентрированную реакционную смесь фильтруют и *в вакууме*. Остаток очищают (PM24) с получением **Примера 33** 45,05 мг, 71,16 мкмоль, 39,6% выход, соль ТФК) в виде желтого масла.

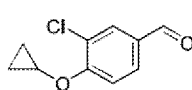
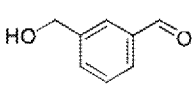
ЖХМС (АМЗ): ву=0,759 мин, (519,4 [M+H]⁺), 96,8% чистота.

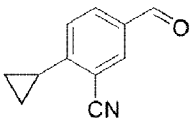
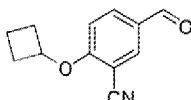
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,79-8,73 (м, 3H), 8,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,05 (т, J=5,6 Гц 2H), 3,83 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 4H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,71-0,66 (м, 2H) ч/млн.

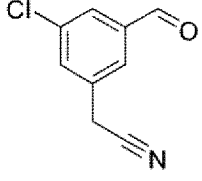
Следующие примеры в Таблице 4 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 33, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения R и соединений формулы (III).

Таблица 4



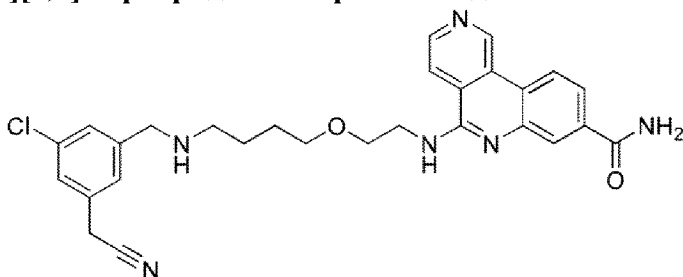
| № примера | Химическое наименование ИУПАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|--|---|---|
| Пример 34 | 5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтириди н-8-карбоновая кислота |  3-Хлор-4-циклопропокси бензальдегид 1.90 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,64 (шс, 2H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 4,03 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,82 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,72 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,50-3,47 (м, 2H), 2,95-2,85 (шм, 2H), 1,68-1,53 (м, 4H), 0,85-0,80 (кв, 2H), 0,60-0,66 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,754 мин, (535,4 [M+H] ⁺), 96,8% чистота. Способ очистки 49 |
| Пример 37 | 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтириди н-8-карбоновая кислота |  3-(гидроксиметил) бензальдегид | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,12 (шс, 1H), 8,94 (шс, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,73-8,67 (шм, 2H), 8,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (шс, 1H), 7,87 (дд, J =8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41-7,26 (м, 4H), 4,52 (с, 2H), 4,07 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,73 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 1,68-1,53 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,684 мин, (475,2 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 52 |

| | | | |
|----------------------|--|--|--|
| <p>Пример 39</p> | <p>5-((2-(4-((3- циано-4- циклопропил бензил)амино) бутокси)этил амино)бензо[с] [2,6]нафтириди н-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2- циклопропил- 5-формилбензо нитрил 1.52</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,03 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,97 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,76 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,69-3,65 (м, 4H), 3,45 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,09-1,04 (м, 2H), 0,78-0,74 (м, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,719 мин, (510,2 [M+H]⁺), 95,6% чистота. Способ очистки 53</p> |
| <p>Пример 41</p> | <p>5-((2-(4-((3- циано-4- циклобутокси бензил)амино) бутокси)этил амино)бензо[с] [2,6]нафтириди н-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2- циклобутокси- 5-формилбензо нитрил 1.47</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,04 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,82-4,74 (квин, 1H), 3,76 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,46 (т, J=6,0 Гц, 4H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,54-1,47 (м, 4H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,780 мин, (540,6 [M+H]⁺), 99,0% чистота. Способ очистки 55</p> |

| | | | |
|--------------|---|--|--|
| Пример 42 | 5-((2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтириди-н-8-карбоновая кислота |  2-(3-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.366 | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 10,08 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,06 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,6 Гц 2H), 1,83-1,74 (квин, 2H), 1,71-1,64 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМ3): ву=0,728 мин, (518,4 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 175 |
|--------------|---|--|--|

Пример 40

5-((2-(4-((3-Хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



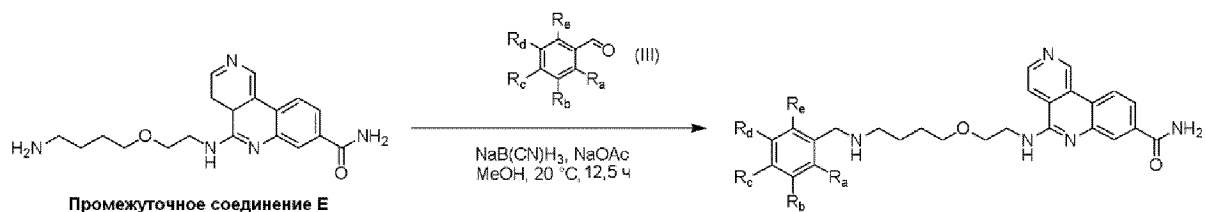
[00389] Смесь **Промежуточного соединения Е** (80 мг, 205,19 мкмоль), **соединения 1.366** (36,85 мг, 205,19 мкмоль) и ацетата натрия (67,33 мг, 820,77 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (38,68 мг, 615,58 мкмоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение еще 0,5 ч, Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM54) с получением **Примера 40** (31,75 мг, 61,19 мкмоль, 29,8% выход) в виде желтого масла.

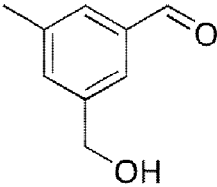
ЖХМС (АМ7): ву=0,853 мин, (517,2 [M+H]⁺), 99,5% чистота.

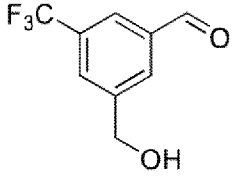
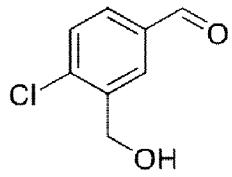
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,05 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (шс, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,78 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H) ч/млн.

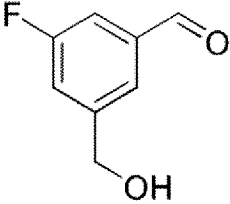
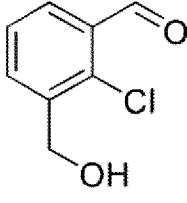
Следующие примеры в Таблице 5 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 40, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения Е и соединений формулы (III).

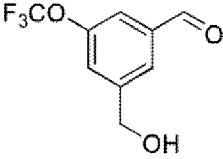
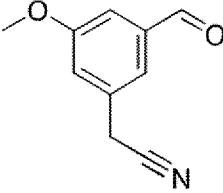
Таблица 5

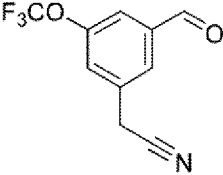
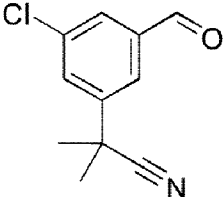


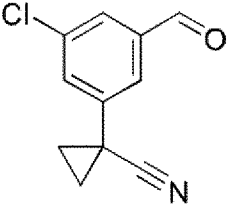
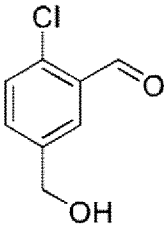
| № примера | Химическое наименование ИУПАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|--|--|--|
| Пример 47 | 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-метилбензил)амино)бутокси)этил)амино) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид |  <p>3-(гидроксиметил)-5-метилбензальдегид</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,93 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,93 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,85-1,65 (квин, 2H), 1,64-1,76 (квин, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): v _у =0,701 мин, (488,3 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 62 |

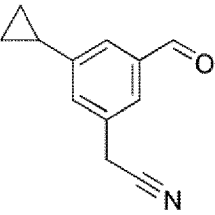
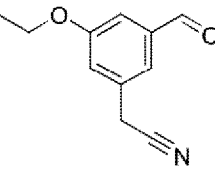
| | | | |
|----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 48</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,43 (шс, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,80-3,78 (м, 4H), 3,72 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,46 (т, J=4,8 Гц, 2H), 2,55-2,53 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,727 мин, (542,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 63</p> |
| <p>Пример 49</p> | <p>5-((2-(4-((4-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>4-Хлор-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.661</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,85 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=10,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,89 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,717 мин, (508,2 [M+H]⁺), 96,2% чистота. Способ очистки 62</p> |

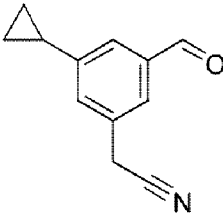
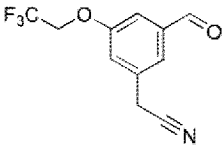
| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 55</p> | <p>5-((2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Фтор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.500</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,81 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,77-1,63 (м, 4H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,672 мин, (492,3 [M+H]⁺), 100% чистота.</p> <p>Способ очистки 62</p> |
| <p>Пример 67</p> | <p>5-((2-(4-((2-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-Хлор-3-(гидроксиметил)бензальдегид 1.485</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,64 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,07 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,86-1,78 (квин, 2H), 1,74-1,66 (квин, 2H) ч/млн</p> <p>ЖХМС (АМЗ): ву=0,679 мин, (508,2 [M+H]⁺), 99,3% чистота.</p> <p>Способ очистки 73</p> |

| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 84</p> | <p>5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.488</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,93 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (шс, 1H), 7,16 (шс, 1H), 7,12 (шс, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,80 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,56 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,56 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,62-1,58 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,705 мин, (558,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 93</p> |
| <p>Пример 87</p> | <p>5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-метоксифенил)ацетонитрил 1.491</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,6, 1H), 7,82 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,83-6,81 (д, 2H), 6,79 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,90 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 3,57 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,64-1,61 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,710 мин, (513,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 90</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 89</p> | <p>5-((2-(4-((3-((цианометил)-5-((трифторметокси) бензил)амино) бутокс)этил)ами но) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-((трифторметокси) фенил)ацетонитрил 1.504</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (шс, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37-7,36 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,713 мин, (567,3 [M+H]⁺), 99,5% чистота. Способ очистки 88</p> |
| <p>Пример 105</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор- 5-(2-цианопропан- 2- ил)бензил)амино) бутокс)этил)ами но) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Хлор-5- винилфенил)-2- метилпропаннитри л 1.632</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,96 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,23 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,74 (с, 6H), 1,75-1,68 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,742 мин, (545,2 [M+H]⁺), 98,6% чистота. Способ очистки 106</p> |

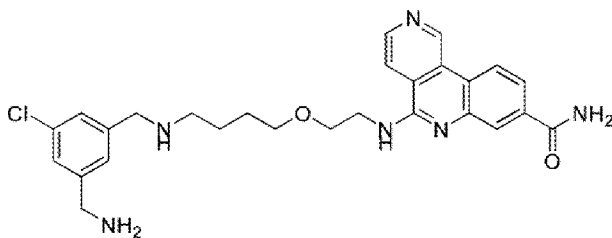
| | | | |
|-----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 106</p> | <p>5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>1-(3-Хлор-5-формилфенил)циклопропанкарбонитрил 1.630</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,95 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 3H), 4,08 (с, 2H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,86-1,78 (м, 4H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,55-1,52 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,730 мин, (543,3 [M+H]⁺), 99,6% чистота. Способ очистки 107</p> |
| <p>Пример 123</p> | <p>5-((2-(4-((2-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.834</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,02-7,97 (т, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,79 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,61 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,47 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,56-2,54 (м, 2H), 1,61-1,46 (м, 4H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,701 мин, (508,2 [M+H]⁺), 99,8% чистота. Способ очистки 62</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 135</p> | <p>5-((2-(4-((3- (цианометил)-5- циклопропилбенз ил) амино)бутокс)э тил) амино)бензо[с][2, 6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Циклопропил- 5-формилфенил) ацетонитрил 1.747</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,94 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,93 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84-3,81 (м, 4H), 3,64 (с, 2H), 3,58 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,59 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,64-1,60 (м, 4H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,71-0,67 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,762 мин, (523,5 [M+H]⁺), 98,5% чистота. Способ очистки 134</p> |
| <p>Пример 136</p> | <p>5-((2-(4-((3- (цианометил)-5- этокс)бензил)ами но) бутокс)этил)ами но) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Этокс)5- формилфенил) ацетонитрил 1.741</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,96 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J =8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,07-4,02 (м, 4H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,86- 1,78 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,708 мин, (527,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 135</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 137</p> | <p>5-((2-(4-((3-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Циклопропил-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.744</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,96 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,81-8,79 (м, 1H), 8,66-8,61 (м, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,01-0,96 (м, 2H), 0,63-0,68 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,726 мин, (514,5 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 68</p> |
| <p>Пример 140</p> | <p>5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетонитрил 1.754</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,94 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,54 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 3,93 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,87-3,81 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,59 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,58 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,65-1,61 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,737 мин, (581,3 [M+H]⁺), 100%. Способ очистки 137</p> |

Пример 43

5-((2-(4-((3-(Аминометил)-5-хлорбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



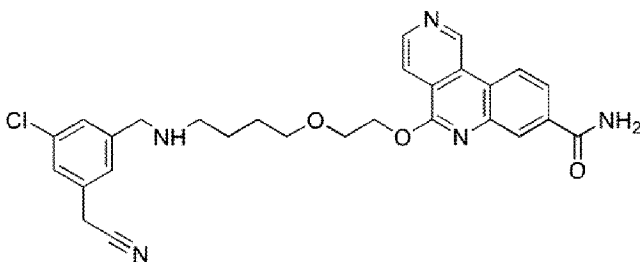
[00390] К смеси **соединения 1.573** (60 мг, 119,29 мкмоль) и гидроксида аммония (3,64 г, 25,97 ммоль, 25% чистота) в MeOH (10 мл) добавляют Raney-Ni (60,00 мг) под защитой азота. Реакционную смесь затем гидрируют под одной атмосферой H₂ при 20°C в течение 8 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM58) с получением **Примера 43** (28,80 мг, 46,37 мкмоль, 38,9% выход, соль ТФК) в виде желтой смолы.

ЖХМС (AM7): $t_R=0,916$ мин, (507,2 [M+H]⁺), 98,4% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,02 (шс, 1H), 8,95 (шс, 1H), 8,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 2H), 8,00 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,07 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,88 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,87-1,76 (квин, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H) ч/млн.

Пример 44

5-(2-(4-((3-Хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



[00391] Смесь **соединения 1.57** (100 мг, 213,48 мкмоль), **соединения 1.366** (38,34 мг, 213,48 мкмоль) и ДИПЭА (55,18 мг, 426,96 мкмоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (226,23 мг, 1,07 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение еще 11 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM59) с получением **Примера 44** (43,54 мг, 84,05 мкмоль, 39,4% выход) в виде коричневого твердого вещества.

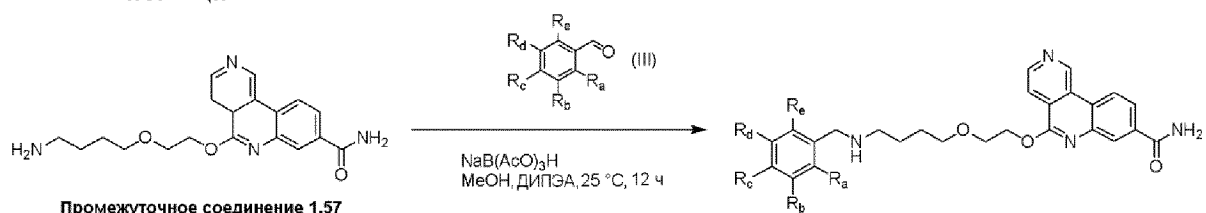
ЖХМС (AM3): $t_R=0,787$ мин, (518,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,90 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40 (1H, s), 7,37 (с, 1H), 4,77 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,98 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,86-1,80 (квин, 2H), 1,76-1,67 (квин, 2H) ч/млн.

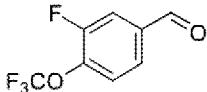
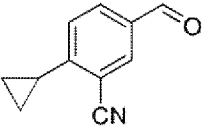
Следующие примеры в Таблице 6 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 44, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения 1.57

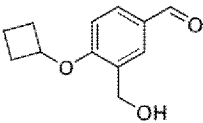
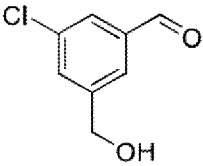
и соединений формулы (III).

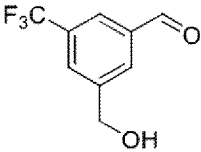
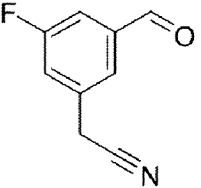
Таблица 6

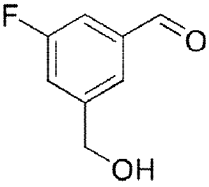
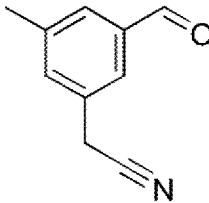


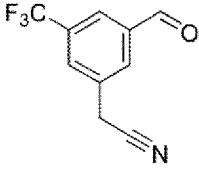
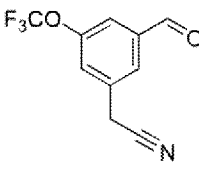
| № примера | Химическое наименование ИУРАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|---|---|--|
| Пример 45 | 5-(2-(4-((3-хлор-4-циклобутокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид | <p>3-хлор-4-циклобутокси бензальдегид 1.32</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,95 (с, 1H), 8,82 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,79 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,71-4,64 (квин, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,98 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,04 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 1,89-1,66 (м, 6H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): v _y =0,842 мин, (549,2 [M+H] ⁺), 99,2% чистота. Способ очистки 60 |

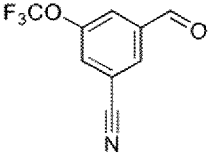
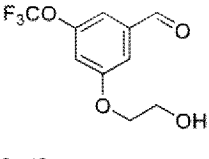
| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 50</p> | <p>5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,96 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,00 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,70 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,11 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,818 мин, (547,2 [M+H]⁺), 99,5% чистота. Способ очистки 64</p> |
| <p>Пример 51</p> | <p>5-(2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-циклопропил-5-формилбензонитрил 1.52</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,89 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,50 (шс, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,77 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,99 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,69 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,08 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,24-2,17 (м, 1H), 1,89-1,80 (квин, 2H), 1,78-1,70 (квин, 2H) 1,18-1,12 (м, 2H), 0,83-0,77 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): ву=0,793 мин, (510,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 65</p> |

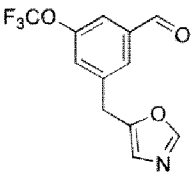
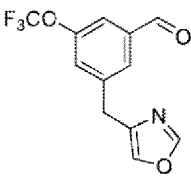
| | | | |
|----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 52</p> | <p>5-(2-(4-((4-циклобутокси-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>(4-циклобутокси-3-(гидроксиметил)бензальдегид) 1.64</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,90 (с, 1H), 8,80 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,76 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,97 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,86-1,65 (м, 6H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): v_y=0,800 мин, (545,3 [M+H]⁺), 99,0% чистота. Способ очистки 66</p> |
| <p>Пример 53</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.102</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,69 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,94-7,86 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 3H), 4,66 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,94 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,08 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H) ч/млн. ЖХМС (АМЗ): v_y=0,769 мин, (509,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 59</p> |

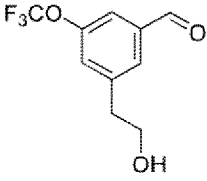
| | | | |
|----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 91</p> | <p>5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,18 (с, 1H), 8,93-8,88 (м, 2H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 7,55 (шс, 1H), 7,50-7,48 (м, 3H), 5,37 (шс, 1H), 4,73 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,88 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,53 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,45 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,60-1,53 (квин, 2H), 1,50-1,43 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,916 мин, (543,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 86</p> |
| <p>Пример 92</p> | <p>5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Фтор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.472</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,15 (с, 1H), 8,90 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,55 (шс, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,72 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,88 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,52 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,59-1,50 (квин, 2H), 1,48-1,41 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,896 мин, (502,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 85</p> |

| | | | |
|----------------------|---|---|---|
| <p>Пример 94</p> | <p>5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидрокси)метил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Фтор-5-(гидрокси)метил)бензальдегид 1.500</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,70 (шс, 1H), 8,69 (шс, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96-7,92 (д, 1H), 7,89-7,85 (д, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 2H), 4,68 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,78 (шс, 2H), 3,62 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,75-2,64 (м, 2H), 1,68-1,62 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,885 мин, (493,3 [M+H]⁺), 98,9% чистота. Способ очистки 95</p> |
| <p>Пример 96</p> | <p>5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-метил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-метил)фенил)ацетонитрил 1.475</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,80 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 3H), 4,72 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,94 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,65-3,61 (м, 4H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,67-1,59 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,966 мин, (498,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 97</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| <p>Пример 97</p> | <p>5-(2-(4-((3-((цианометил)-5-((трифторметил) бензил)амино) бутокси)этокси) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-((трифторметил) фенил)ацетонитри л 1.469</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,19 (с, 1H), 8,93-8,87 (м, 2H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,10-8,06 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 4H), 4,65-4,71 (т, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,89 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,52 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,52-1,44 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,932 мин, (552,3 [M+H]⁺), 98,4% чистота. Способ очистки 98</p> |
| <p>Пример 107</p> | <p>5-(2-(4-((3-((цианометил)-5-((трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этокси) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-((трифторметокси) фенил)ацетонитри л 1.504</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ:10,19 (с, 1H), 8,93-8,87 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,28 (шс, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,55 (шс, 1H), 7,31-7,17 (м, 3H), 4,73 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,88 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,53 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,45 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,59-1,52 (м, 2H), 1,50-1,42 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,942 мин, (568,3 [M+H]⁺), 99,5% чистота. Способ очистки 108</p> |

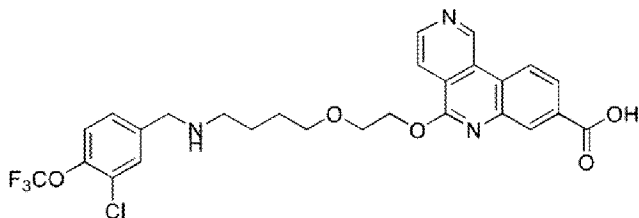
| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 160</p> | <p>5-(2-(4-((3-циано-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Формил-5-(трифторметокси)бензонитрил 1.714</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,99 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 4,83-4,80 (м, 2H), 3,98 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,64 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,57 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,70-1,57 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,802 мин, (554,2 [M+H]⁺), 99,1% чистота. Способ очистки 156</p> |
| <p>Пример 161</p> | <p>5-(2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-(2-Гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.718</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,02 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,84-4,82 (м, 2H), 4,08-4,05 (м, 4H), 4,00 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,85 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,793 мин, (589,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 157</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 162</p> | <p>5-(2-(4-((3- (оксазол-5- илметил)-5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этокси) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>3-(Оксазол-5- илметил)-5- (трифторметокси) бензальдегид 1.713</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 10,04 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,84- 4,81 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,00 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,02 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,812 мин, (610,2 [M+H]⁺), 99,4% чистота. Способ очистки 158</p> |
| <p>Пример 163</p> | <p>5-(2-(4-((3- (оксазол-4- илметил)-5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокси)этокси) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид</p> |  <p>3-(Оксазол-4- илметил)-5- (трифторметокси) бензальдегид 1.712</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ:10,01 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 4,82 (т, J =4,8 Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,97 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,77 (квин, 2H), 1,74-1,68 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,818 мин, (610,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 159</p> |

| | | | |
|---------------|---|--|---|
| Пример 164 | 5-(2-(4-((3-(2- гидроксиэтил)-5- (трифторметокси) бензил)амино) бутокс)этокси) бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид |  <p>3-(2- Гидроксиэтил)-5- (трифторметокси) бензальдегид 1.723</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,99 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 4,83-4,80 (т, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,99 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,78 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,86-1,78 (квин, 2H), 1,75-1,68 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,794 мин, (573,3 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 160 |
|---------------|---|--|---|

Пример 46

5-(2-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



[00392] Смесь **Промежуточного соединения Q** (100 мг, 213,03 мкмоль), 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (47,84 мг, 213,03 мкмоль) и ДИПЭА (55,06 мг, 426,07 мкмоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (225,65 мг, 1,07 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение еще 11 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM61) с получением **Примера 46** (29,02 мг, 51,46 мкмоль, 24,2% выход) в виде коричневого твердого вещества.

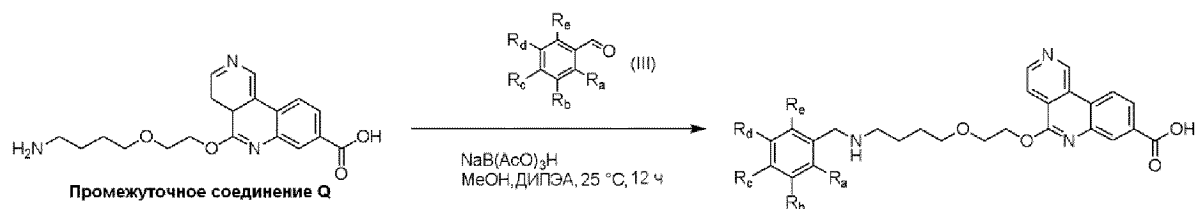
ЖХМС (АМЗ): ву=0,857 мин, (564,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

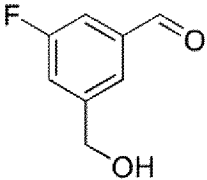
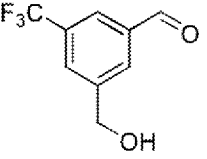
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,88 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 4,76 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,95 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,08 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,89-1,81 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн.

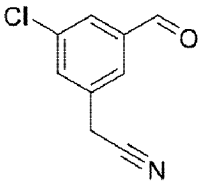
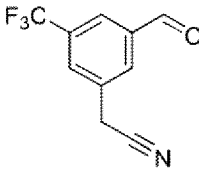
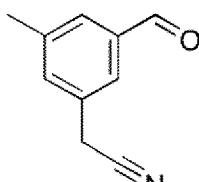
Следующие примеры в Таблице 7 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 46, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения Q и

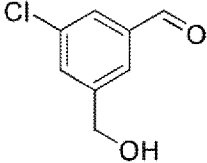
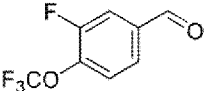
соединений формулы (III).

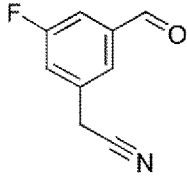
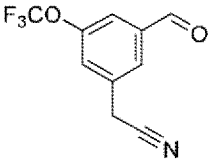
Таблица 7

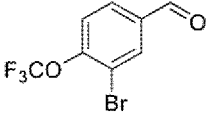
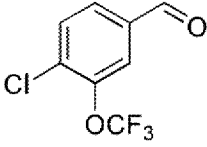


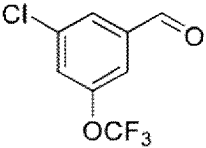
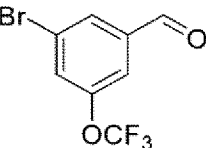
| № примера | Химическое наименование ИУПАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|--|---|--|
| Пример 74 | 5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  3-Фтор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.500 | $^1\text{H ЯМР (400 МГц, MeOH-d}_4\text{)}$ δ : 9,69 (шс, 1H), 8,66 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,65 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,90 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=7,8, 2\text{H}$), 1,91-1,82 (квин, 2H), 1,75-1,68 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): $v_u=0,698$ мин, (494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 100% чистота. Способ очистки 78 |
| Пример 75 | 5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501 | $^1\text{H ЯМР (400 МГц, MeOH-d}_4\text{)}$ δ : 9,73 (с, 1H), 8,66 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 3H), 4,71-4,66 (м, 4H), 4,21 (с, 2H), 3,91 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,67 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,07 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,91-1,84 (квин, 2H), 1,76-1,69 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): $v_u=0,708$ мин, (544,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$), 100% чистота. Способ очистки 79 |

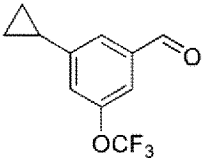
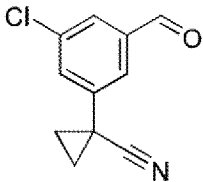
| | | | |
|----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 76</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.366</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,05 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 4,69-4,63 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,88-3,80 (м, 4H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,65-2,58 (м, 2H), 1,59-1,51 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,704 мин, (519,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 79</p> |
| <p>Пример 77</p> | <p>5-(2-(4-((3-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметил)фенил)ацетонитрил ил 1.469</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,12 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 4,71 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,53 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,56 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,61-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,720 мин, (553,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 80</p> |
| <p>Пример 78</p> | <p>5-(2-(4-((3-метилбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Формил-5-метилфенил)ацетонитрил 1.475</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,63 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,36-8,32 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 3H), 4,60 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,87 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,709 мин, (499,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 79</p> |

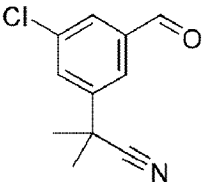
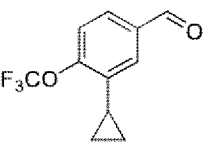
| | | | |
|----------------------|--|--|--|
| <p>Пример 90</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.102</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,82 (с, 1H), 8,72 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09-8,05 (д, 1H), 8,04-8,00 (д, 1H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,73 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,95 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,85-1,78 (квин, 2H), 1,72-1,64 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ3): ву=0,699 мин, (510,2 [М+Н]⁺), 97,6% чистота. Способ очистки 87</p> |
| <p>Пример 93</p> | <p>5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,69 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=10,8, 2,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 4,64 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,89 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,90-1,83 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,753 мин, (548,3 [М+Н]⁺), 98,3% чистота. Способ очистки 94</p> |

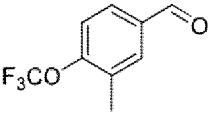
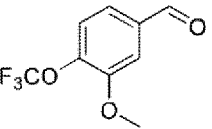
| | | | |
|-----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 95</p> | <p>5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Фтор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.472</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,82 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 4,74 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,95-3,91 (м, 4H), 3,68 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,89-1,82 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ3): ву=0,593 мин, (503,2 [M+H]⁺), 98,0% чистота. Способ очистки 96</p> |
| <p>Пример 111</p> | <p>5-(2-(4-((3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил ил 1.504</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,89 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08-8,02 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 4,70 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,87 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,53 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,62-1,48 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,751 мин, (569,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 111</p> |

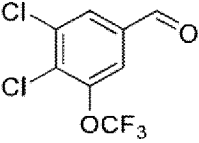
| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 112</p> | <p>5-(2-(4-((3-бром-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-бром-4-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,77 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 4,70 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,89-1,81 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,777 мин, (608,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 112</p> |
| <p>Пример 113</p> | <p>5-(2-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>4-хлор-3-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,75 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,47 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,68 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,91 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,89-1,82 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,768 мин, (564,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 112</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 114</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-хлор-5-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,79 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 4,70 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,767 мин, (564,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 113</p> |
| <p>Пример 115</p> | <p>5-(2-(4-((3-бром-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-бром-5-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,76 (с, 1H), 8,68 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,68 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,90-1,82 (квин, 2H), 1,74-1,67 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,781 мин, (610,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 113</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 117</p> | <p>5-(2-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Циклопропил-5-(трифторметокси) бензальдегид 1.509</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,82 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,73 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,93 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,89-1,81 (квин, 2H), 1,74-1,66 (квин, 2H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,64-0,69 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,785 мин, (570,3 [М+Н]⁺), 98,4% чистота. Способ очистки 113</p> |
| <p>Пример 129</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>1-(3-Хлор-5-формилфенил)циклопропан карбонитрил 1.630</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 3H), 4,79 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,97-3,95 (т, 4H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,89 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,81-1,65 (м, 6H), 1,51-1,48 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): ву=0,736 мин, (545,3 [М+Н]⁺), 100% чистота. Способ очистки 129</p> |

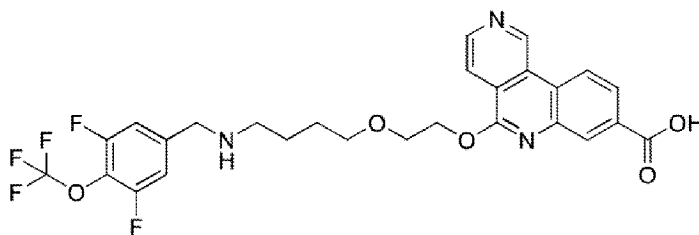
| | | | |
|-----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 130</p> | <p>5-(2-(4-((3-хлор-5-(2-цианопропан-2-ил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Хлор-5-винилфенил)-2-метилпропаннитрил 1.632</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,78 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,55 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,70 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,89-1,81 (квин, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,70 (с, 6H) ч/млн</p> <p>ЖХМС (АМ7): ву=0,745 мин, (547,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 130</p> |
| <p>Пример 131</p> | <p>5-(2-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Циклопропил-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.710</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,82 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,63 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,92 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,87-1,80 (квин, 2H), 1,72-1,65 (квин, 2H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H) ч/млн.</p> <p>ЖХМС (АМ7): ву=0,777 мин, (570,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 131</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 132</p> | <p>5-(2-(4-((3-метил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Метил-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.709</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,73 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (шс, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 4,66 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,89 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,89-1,81 (квин, 2H), 1,73-1,64 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,763 мин, (544,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 132</p> |
| <p>Пример 133</p> | <p>5-(2-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Метокси-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.707</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,73 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,67 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,90 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,66 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (AM3): ву=0,829 мин, (560,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 133</p> |

| | | | |
|---------------|---|--|--|
| Пример 134 | 5-(2-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>3,4-Дихлор-5-(трифторметокси) бензальдегид 1.704</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,91 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,13-8,10 (м, 2H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,78 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,65 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,76-1,63 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,770 мин, (598,2 [M+H] ⁺), 99,1% чистота. Способ очистки 133 |
|---------------|---|--|--|

Пример 116

5-(2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



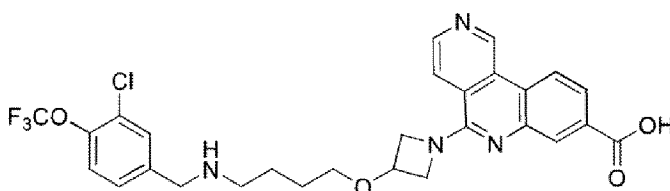
[00393] Смесь **Промежуточного соединения Q** (300 мг, 514,20 мкмоль), **соединения 1.507** (116,26 мг, 514,20 мкмоль) и ДИПЭА (199,36 мг, 1,54 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (544,90 мг, 2,57 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение еще 11 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM113) с получением **Примера 116** (99,09 мг, 175,23 мкмоль, 34,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (Способ 7): ву=0,769 мин, (566,3 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,69 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,64 (т, J=4,8 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,90 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,91-1,84 (квин, 2H), 1,76-1,69 (квин, 2H) ч/млн.

Пример 54

5-(3-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



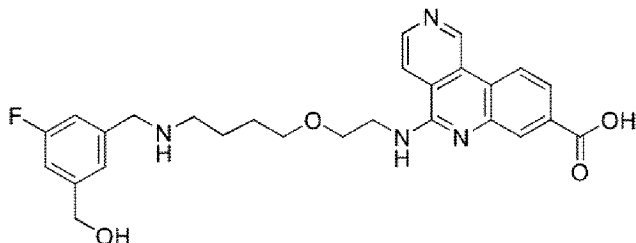
[00394] Смесь **соединения 1.399** (0,17 г, 0,289 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (0,1 г, 2,38 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нейтрализуют муравьиной кислотой (0,5 мл) и концентрируют *in vacuo*. Остаток очищают (PM65) с получением **Примера 54** (124,42 мг, 75,0% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (AM3): $t_R=0,788$ мин, (575,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,12 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 7,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,91-7,89 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52-7,42 (кв, 2H), 4,73-4,69 (т, 2H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,45 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,58-2,55 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 4H) ч/млн.

Пример 69

5-((2-(4-((3-Фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



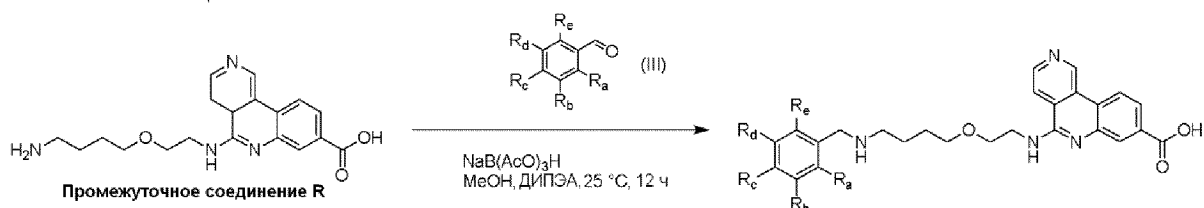
[00395] Смесь **Промежуточного соединения R** (300 мг, 646,85 мкмоль), **соединения 1.500** (99,70 мг, 646,85 мкмоль) и ДИПЭА (250,80 мг, 1,94 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (411,28 мг, 1,94 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение еще 11 ч. Смесь фильтруют и концентрируют *in vacuo*. Остаток очищают (PM74) с получением **Примера 69** (74,49 мг, 151,24 мкмоль, 23,4% выход) в виде желтого твердого вещества.

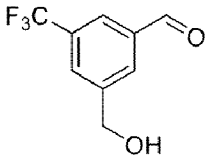
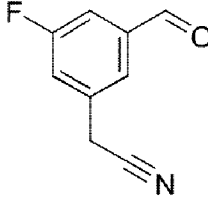
ЖХМС (AM7): $t_R=0,673$ мин, (493,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

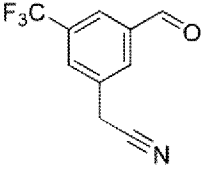
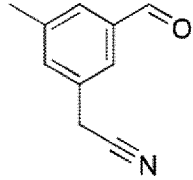
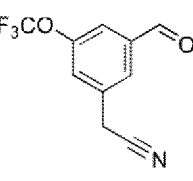
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,66 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,82 (т, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,08 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,78-3,67 (м, 4H), 3,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,98 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,84-1,76 (квин, 2H), 1,68-1,58 (квин, 2H) ч/млн.

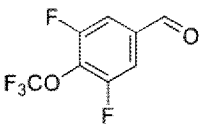
Следующие примеры в Таблице 8 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 69, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения R и соединений формулы (III).

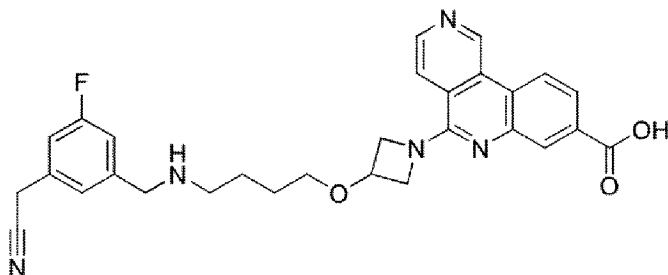
Таблица 8



| № примера | Химическое наименование ИУРАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|---|--|--|
| Пример 70 | 5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,63 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 3H), 4,66 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,74-3,67 (м, 4H), 3,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,86-1,68 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): vu=0,684 мин, (543,3 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 75 |
| Пример 71 | 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>2-(3-Фтор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.472</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,66 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,20-7,16 (д, 1H), 7,10-7,06 (д, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,78-3,68 (м, 4H), 3,57 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,99 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,87-1,77 (квин, 2H), 1,70-1,61 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): vu=0,675 мин, (502,2 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 74 |

| | | | |
|---------------|---|--|---|
| Пример 72 | 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметил)фенил)ацетонитр ил 1.469</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,72 (шс, 1H), 8,61 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93-7,87 (м, 2H), 7,76-7,65 (м, 3H), 4,13 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,81-3,71 (м, 4H), 3,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,710 мин, (552,3 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 76 |
| Пример 73 | 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>2-(3-Формил-5-метилфенил)ацетонитрил 1.475</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,71 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,89 (д, 1H), 7,86-7,85 (д, 1H), 7,17-7,12 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 3,81-3,76 (м, 4H), 3,63 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,96 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,84-1,67 (квин, 2H), 1,68-1,62 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,693 мин, (498,3 [M+H] ⁺), 99,6% чистота. Способ очистки 77 |
| Пример 108 | 5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметокси)фенил)ацетонитр ил 1.504</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,04 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,72-3,67 (м, 6H), 2,50-2,49 (м, 2H), 1,58-1,42 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (AM7): ву=0,734 мин, (568,3 [M+H] ⁺), 99,2% чистота. Способ очистки 101 |

| | | | |
|---------------|--|--|--|
| Пример 178 | 5-((2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота |  <p>3,5-Дифтор-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.507</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,05 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,01 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,77 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,69 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,45 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,57-1,51 (м, 2H), 1,49-1,42 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМ7): v _у =0,760 мин, (565,2 [M+H] ⁺), 96,9% чистота. Способ очистки 172 |
|---------------|--|--|--|

Пример 79**5-(3-(4-((3-(Цианометил)-5-фторбензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота**

[00396] К раствору **соединения 1.472** (121,49 мг, 744,65 мкмоль) и **Промежуточного соединения О** (300 мг, 744,65 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляют ДИПЭА (309,89 мг, 2,40 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (631,28 мг, 2,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 1 ч. Смесь концентрируют и очищают (PM81) с получением **Примера 79** (84,42 мг, 164,38 мкмоль, 22% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

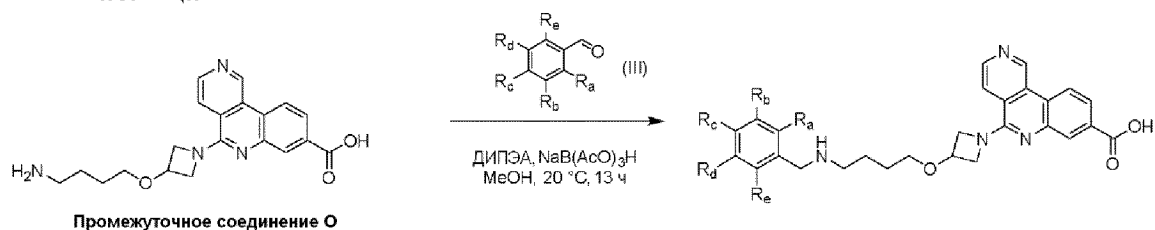
ЖХМС (АМ3): v_у=0,724 мин, (514,3 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16 (д, J=10 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,56-2,52 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 4H) ч/млн.

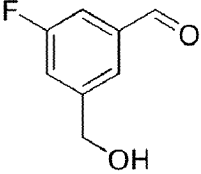
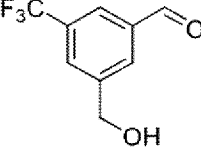
Следующие примеры в Таблице 9 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 79, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения О и

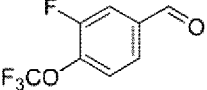
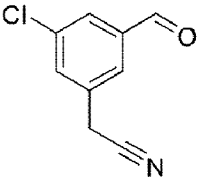
соединений формулы (III).

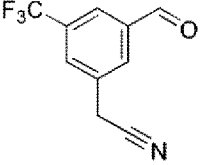
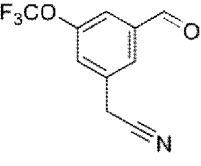
Таблица 9

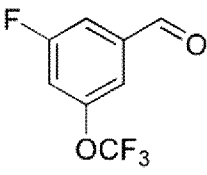
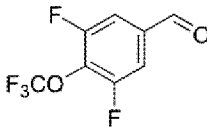


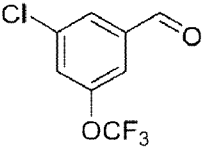
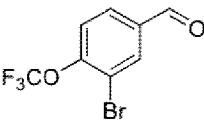
| № примера | Химическое наименование IUPAC | Соединения (III) | Аналитические данные |
|-----------|---|--|---|
| Пример 80 | 5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота | <p>2-(3-Формил-5-метилфенил)ацетонитрил 1.475</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,08 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,68 (т, J=7,6 Гц, 2H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,29-4,24 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,62-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): vу=0,737 мин, (510,3 [M+H] ⁺), 100% чистота. Способ очистки 78 |
| Пример 81 | 5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота | <p>3-Хлор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.102</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,05 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,67-4,63 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,43 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,61-1,55 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): vу=0,713 мин, (521,2 [M+H] ⁺), 98,9% чистота. Способ очистки 82 |

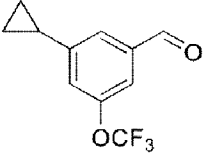
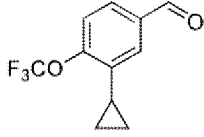
| | | | |
|-----------------------|--|---|---|
| <p>Пример 82</p> | <p>5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Фтор-5-(гидроксиметил)бензальдегид 1.500</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,06 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,68-4,64 (т, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,62-1,50 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,705 мин, (505,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 83</p> |
| <p>Пример 100</p> | <p>5-(3-(4-((3-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,60 (с, 2H), 7,52 (с, 1H), 4,68-4,64 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,65-1,50 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,748 мин, (555,3 [M+H]⁺), 99,2% чистота. Способ очистки 101</p> |

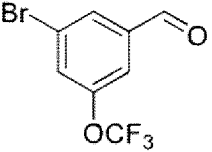
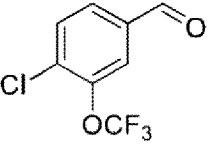
| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 101</p> | <p>5-(3-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-фтор-4-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 2H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,53-2,52 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,784 мин, (559,3 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 102</p> |
| <p>Пример 102</p> | <p>5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.366</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,09 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,70-4,66 (м, 2H), 4,46-4,42 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,728 мин, (530,1 [M+H]⁺), 95,9% чистота. Способ очистки 103</p> |

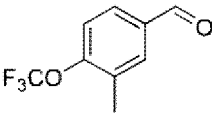
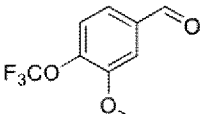
| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 103</p> | <p>5-(3-(4-((3-((цианометил)-5-((трифторметил) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1- ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Формил-5-((трифторметил) фенил)ацетонитр ил 1.469</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,10 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 4,71-4,67 (м, 2H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,57 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,64-1,50 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,751 мин, (564,2 [M+H]⁺), 99,6% чистота. Способ очистки 104</p> |
| <p>Пример 109</p> | <p>5-(3-(4-((3-((цианометил)-5-((трифторметокси)) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1- ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоновая кислота</p> |  <p>2-(3-Формил-5-((трифторметокс и) фенил)ацетонитр ил 1.504</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,09 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,71-4,67 (м, 2H), 4,47-4,42 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,44-3,43 (м, 2H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,758 мин, (580,5 [M+H]⁺), 97,8% чистота. Способ очистки 109</p> |

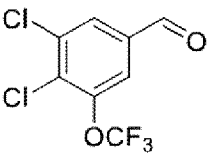
| | | | |
|-----------------------|--|--|---|
| <p>Пример 118</p> | <p>5-(3-(4-((3-фтор-5-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-фтор-5-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,53-2,52 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,762 мин, (559,3 [M+H]⁺), 96,1% чистота. Способ очистки 114</p> |
| <p>Пример 119</p> | <p>5-(3-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3,5-Дифтор-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.507</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=9,2 Гц, 2H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,54-2,52 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,777 мин, (577,4 [M+H]⁺), 98,3% чистота. Способ очистки 115</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|--|--|
| <p>Пример 120</p> | <p>5-(3-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-хлор-5-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,36 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,44 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,53-2,52 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,774 мин, (575,4 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 116</p> |
| <p>Пример 121</p> | <p>5-(3-(4-((3-бром-4-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-бром-4-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,45-3,43 (м, 2H), 2,55-2,53 (м, 2H), 1,63-1,48 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,785 мин, (621,1 [M+H]⁺), 99,6% чистота. Способ очистки 117</p> |

| | | | |
|-----------------------|---|---|--|
| <p>Пример 122</p> | <p>5-(3-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси) бензил)амино) буюкси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Циклопропил-5-(трифторметокси) бензальдегид 1.509</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,56 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (шс, 2H), 6,97 (шс, 1H), 4,24-4,18 (м, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,85-3,61 (м, 4H), 2,86 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 4H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,764 мин, (581,4 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 118</p> |
| <p>Пример 142</p> | <p>5-(3-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси) бензил)амино) буюкси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Циклопропил-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.710</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,23 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 4,69-4,65 (м, 2H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,57 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 4H), 0,99-0,95 (м, 2H), 0,72-0,68 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,802 мин, (581,4 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 133</p> |

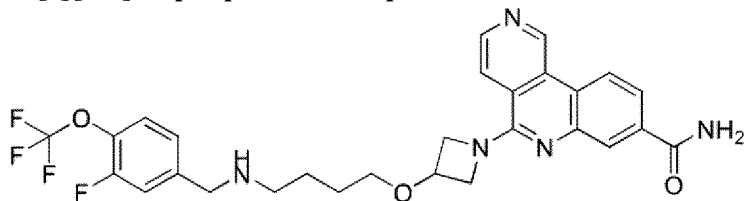
| | | | |
|-----------------------|---|--|---|
| <p>Пример 143</p> | <p>5-(3-(4-((3-бром-5-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-бром-5-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,11 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,62-4,68 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 1,62-1,46 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,781 мин, (619,4 [M+H]⁺), 97,0% чистота. Способ очистки 133</p> |
| <p>Пример 144</p> | <p>5-(3-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>4-хлор-3-(трифторметокси) бензальдегид</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,07 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,68-4,64 (м, 2H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,43 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,62-1,49 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,781 мин, (575,2 [M+H]⁺), 96,4% чистота. Способ очистки 114</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 145</p> | <p>5-(3-(4-((3-метил-4-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Метил-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.709</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,09 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 2H), 4,46-4,42 (м, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,59 (т, J=6,4 Гц, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,61-1,52 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,799 мин, (555,3 [M+H]⁺), 94,2% чистота. Способ очистки 139</p> |
| <p>Пример 146</p> | <p>5-(3-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси) бензил)амино) бутокси)азетиди н-1-ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3-Метокси-4-(трифторметокси) бензальдегид 1.707</p> | <p>¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,08 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=4,4, 3,2 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,70-4,66 (м, 2H), 4,47-4,42 (м, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 2,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,53-2,52 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,783 мин, (571,3 [M+H]⁺), 98,5% чистота. Способ очистки 140</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| <p>Пример 147</p> | <p>5-(3-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси) бензил)амино) буюкси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота</p> |  <p>3,4-Дихлор-5-(трифторметокси) бензальдегид 1.704</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,12 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,63-4,69 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,32-4,28 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,55-2,50 (м, 4H), 1,62-1,48 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): vу=0,827 мин, (609,1 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 141</p> |
|-----------------------|--|--|--|

Пример 83

5-(3-(4-((3-Фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)буюкси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



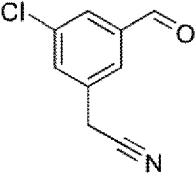
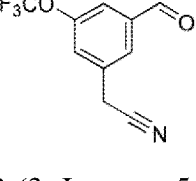
[00397] К раствору **Промежуточного соединения Р** (300 мг, 820,96 мкмоль) и 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегида (170,85 мг, 820,96 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляют ДИПЭА (341,64 мг, 2,64 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (695,97 мг, 3,28 ммоль). Смесь перемешивают при 20°C в течение еще 1 ч. ЖХМС (АМЗ) показывает завершение реакции. Смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM84) с получением **Примера 83** (64,07 мг, 114,46 мкмоль, 13,9% выход) в виде желтого твердого вещества.

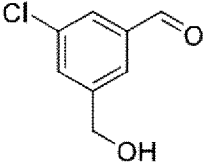
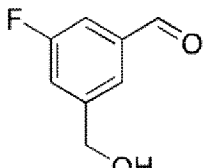
ЖХМС (АМЗ): vу=0,747 мин, (558,3 [M+H]⁺), 99,6% чистота.

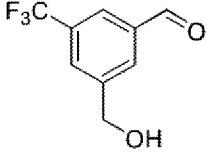
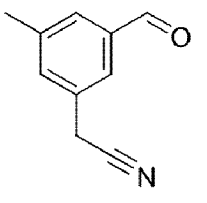
¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,97 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4,1,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 2H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,54 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,63 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,68-1,62 (м, 4H) ч/млн.

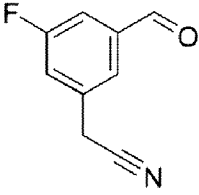
Следующие примеры в Таблице 10 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 83, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения Р и соединений формулы (III).

Таблица 10

| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 104</p> | <p>5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Хлор-5-формилфенил)ацетонитрил 1.366</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,13 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,73-4,69 (м, 2H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,52-2,46 (м, 2H), 1,63-1,56 (квин, 2H), 1,53-1,45 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,730 мин, (529,4 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 105</p> |
| <p>Пример 110</p> | <p>5-(3-(4-((3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-(трифторметокси)фенил)ацетонитрил 1.504</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,13 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,73-4,69 (м, 2H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,54-2,52 (м, 2H), 1,63-1,56 (квин, 2H), 1,53-1,46 (квин, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,744 мин, (579,3 [M+H]⁺), 98,1% чистота. Способ очистки 110</p> |

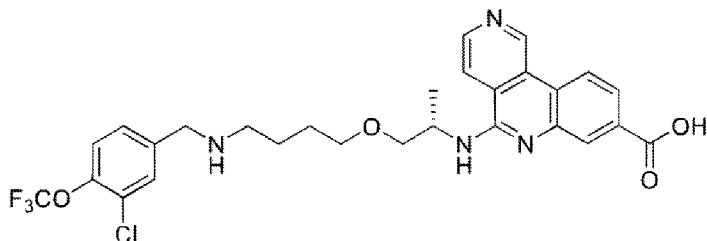
| | | | |
|-----------------------|--|---|--|
| <p>Пример 124</p> | <p>5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидрокси)метил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Хлор-5-(гидрокси)метил)бензальдегид 1.102</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,87 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,53 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,77 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,74-1,67 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): v_у=0,692 мин, (520,2 [M+H]⁺), 98,6% чистота. Способ очистки 124</p> |
| <p>Пример 125</p> | <p>5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидрокси)метил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид</p> |  <p>3-Фтор-5-(гидрокси)метил)бензальдегид 1.500</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,87 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 4,72-4,68 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,53 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,67 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,69-1,66 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): v_у=0,655 мин, (504,3 [M+H]⁺), 98,5% чистота. Способ очистки 125</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| <p>Пример 126</p> | <p>5-(3-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксаимид</p> |  <p>3-(Гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензальдегид 1.501</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,98 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 4,78-4,74 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,40-4,36 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,53 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,69-1,65 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,715 мин, (554,3 [M+H]⁺), 96,6% чистота. Способ очистки 126</p> |
| <p>Пример 127</p> | <p>5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксаимид</p> |  <p>2-(3-Формил-5-метилфенил)ацетонитрил 1.475</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,93 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,75-4,71 (м, 2H), 4,54-4,48 (м, 1H), 4,36-4,33 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,55 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,80-1,68 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,660 мин, (509,2 [M+H]⁺), 100% чистота. Способ очистки 127</p> |

| | | | |
|---------------|---|---|---|
| Пример 128 | 5-(3-(4-((3-(цианометил)-5- фторбензил)ами но) бутокси)азетиди н-1- ил)бензо[с][2,6] нафтиридин-8- карбоксамид |  <p>2-(3-Фтор-5- формилфенил) ацетонитрил 1.472</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,13 (с, 1H), 8,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 7,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 7,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,73-4,69 (м, 2H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,44 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,53-2,51 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H) ч/млн ЖХМС (АМЗ): ву=0,687 мин, (513,3 [M+H] ⁺), 97,2% чистота. Способ очистки 128 |
|---------------|---|---|---|

Пример 86

(S)-5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



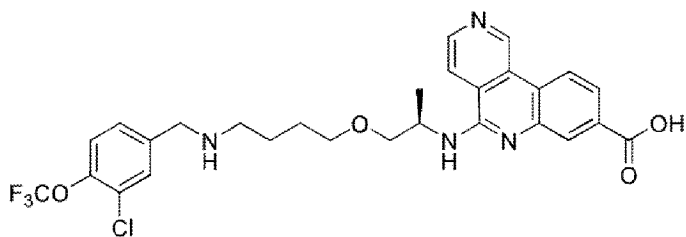
[00398] Смесь **соединения 1.625** (40 мг, 67,68 мкмоль) и моногидрат гидроксида лития (8,52 мг, 203,04 мкмоль) в MeOH (0,5 мл), ТГФ (1 мл) и H₂O (1 мл) перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM121) с получением **Примера 86** (16,58 мг, 42,2% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,688 мин, (577,1 [M+H]⁺), 99,25% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,93 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 4,91-4,89 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 1H), 3,02 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 88

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



[00399] Смесь **соединения 1.609** (0,15 г, 0,161 ммоль) и моногидрата лития (0,07 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивают при 35°C в течение 20 ч. Смесь нейтрализуют ТФК до pH 6, и полученную смесь затем концентрируют *в вакууме*. Остаток очищают (PM194) и затем подщелачивают водным раствором NaOH (1 N) до pH 8. Смесь концентрируют и повторно очищают (PM89) с получением **Примера 88** (35,73 мг, 61,92 мкмоль, 38,6% выход) в виде желтого твердого вещества.

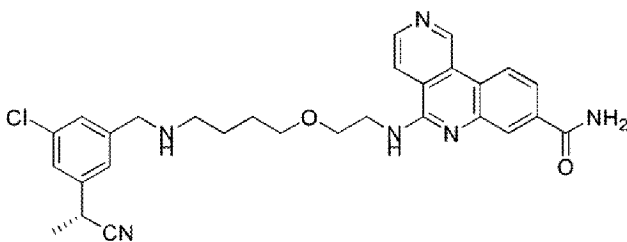
ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,800$ мин, (577,2 [M+H]⁺), 99,1% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,84 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 3H) ч/млн.

Примерам 138 и 139 была присвоена следующая стереохимическая номенклатура, но они могут быть определены как любой энантиомер, так как окончательная стереохимия не была полностью выяснена аналитическими методами.

Пример 138

(R)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



Смесь **Промежуточного соединения E** (108,42 мг, 278,09 мкмоль), NaOAc (68,43 мг, 834,27 мкмоль) и **соединения 1.837** (70 мг, 361,52 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (174,75 мг, 2,78 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM136) с получением **Примера 138** (57,40 мг, 99,47 мкмоль, 35,8% выход, соль МК, 55% эи) в виде желтой смолы.

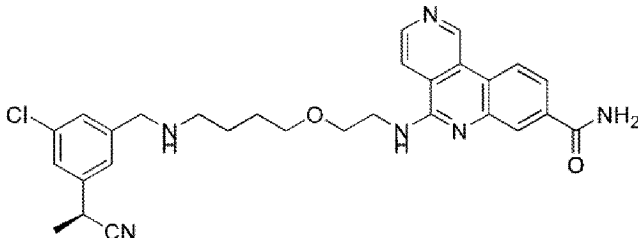
ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,755$ мин, (531,4 [M+H]⁺), 96,9% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,17 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H),

3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,77 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,60 (д, J=7,2 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 139

(S)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



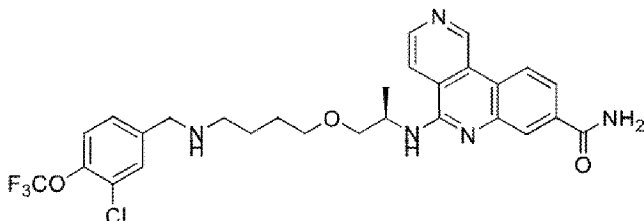
Смесь **Промежуточного соединения Е** (123,91 мг, 317,82 мкмоль), NaOAc (78,21 мг, 953,45 мкмоль) и **соединения 1.838** (80 мг, 413,16 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 25°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (199,72 мг, 3,18 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM136) с получением **Примера 139** (57,27 мг, 99,24 мкмоль, 31,2% выход, соль МК, 69% эи) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,749$ мин, (531,4 [M+H]⁺), 97,6% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,91 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (шс, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 2H), 1,60 (д, J=7,2 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 141

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



Соединение 1.609 (90 мг, 152,28 мкмоль) в растворе NH₃ в MeOH (10 мл, 7 M) перемешивают при 90°C в 30 мл герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM138) с получением **Примера 141** (34,29 мг, 55,13 мкмоль, 36,2% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

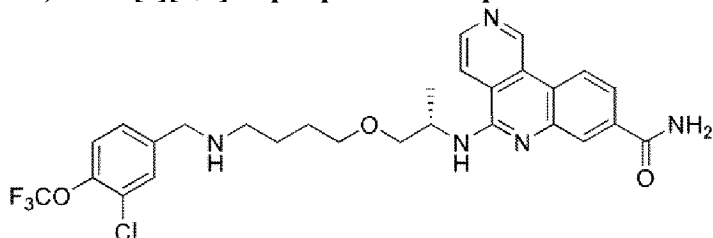
ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,762$ мин, (576,3 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,92 (шс, 1H), 8,78 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,6 Гц,

1H), 7,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,70-3,53 (м, 3H), 3,02 (т, J=7,6, 2H), 1,82-1,73 (квин, 2H), 1,72-1,63 (квин, 2H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 148

(S)-5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



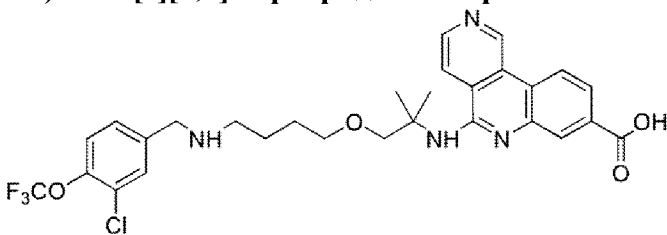
Соединение 1.625 (300 мг, 0,47 ммоль, соль МК) в растворе NH₃ в MeOH (10 мл, 7 М) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM142) с получением **Примера 148** (34,24 мг, 11,4% выход, соль МК) в виде желтой смолы.

ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,798$ мин, (576,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,88 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (шс, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,79 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 4,85-4,80 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,68-3,54 (м, 3H), 3,03 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,83-1,76 (квин, 2H), 1,63-1,67 (квин, 2H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 149

5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



Смесь **соединения 1.634** (25 мг, 0,04 ммоль, соль МК) и LiOH·H₂O (17 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM145) с получением **Примера 149** (14,67 мг, 64,6% выход) в виде белого твердого вещества.

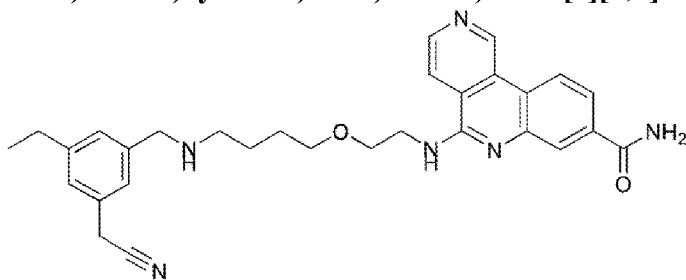
ЖХМС (АМЗ): $t_R=0,824$ мин, (591,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,86 (с, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,54 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,89 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,72-1,60 (м, 4H), 1,60 (с, 6H) ч/млн.

Пример 150

5-((2-(4-((3-(Цианометил)-5-

этилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



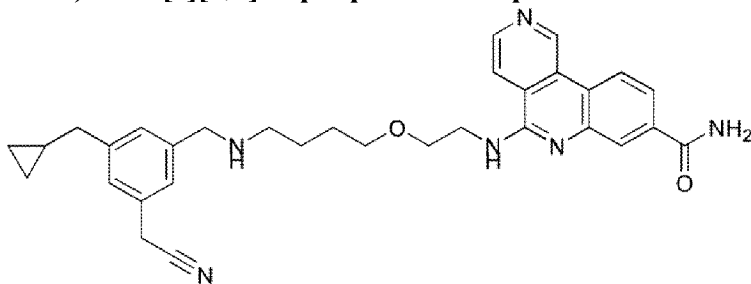
Смесь **Промежуточного соединения Е** (100 мг, 256,49 мкмоль, соль HCl), ацетата натрия (63,12 мг, 769,47 мкмоль) и **соединения 1.689** (44,43 мг, 256,49 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (163,08 мг, 769,47 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют и неочищенный продукт очищают (PM146) с получением **Примера 150** (36,44 мг, 71,36 мкмоль, 27,8% выход) в виде желтой смолы.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,666$ мин, (511,2 [M+H]⁺), 96,6% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,06 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,18 (шс, 1H), 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (шс, 1H), 7,14 (шс, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,79 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,70 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,63-2,58 (м, 2H), 2,57-2,55 (м, 2H), 1,57-1,51 (шм, 4H), 1,15 (т, J=7,6 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 151

5-((2-(4-((3-(Цианометил)-5-(циклопропилметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



Смесь **Промежуточного соединения Е** (100 мг, 256,49 мкмоль, соль HCl), ацетата натрия (63,12 мг, 769,47 мкмоль) и **соединения 1.697** (51,11 мг, 256,49 мкмоль) перемешивают при 20°C в течение 5 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (163,08 мг, 769,47 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение еще 0,4 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищают (PM147) с получением **Примера 151** (54,59 мг, 93,69 мкмоль, 36,5% выход, соль МК) в виде желтого масла.

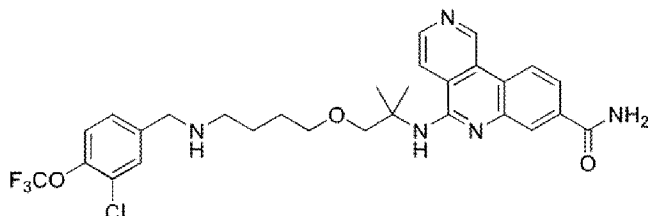
ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,748$ мин, (537,1 [M+H]⁺), 98,9% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,06 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28-8,26 (м, 2H), 8,19 (шс, 1H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (шс, 1H), 7,16 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,78

(т, J=5,2 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,70 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,50-2,46 (м, 2H), 1,55-1,50 (м, 4H), 0,96-0,88 (м, 1H), 0,47-0,42 (кв, 2H), 0,18-0,14 (кв, 2H) ч/млн.

Пример 152

5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



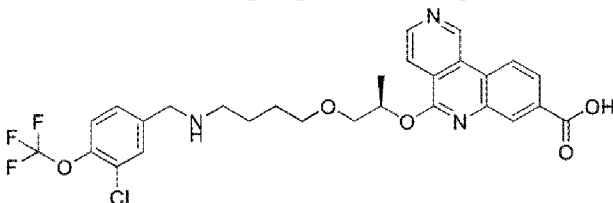
Соединение 1.734 (10 мг, 0,017 ммоль, соль МК) в растворе NH₃ в MeOH (10 мл, 7 М) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM148) с получением **Примера 152** (4,12 мг, 39,2% выход, соль МК) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,804 мин, (590,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,76 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,52 (шс, 1H), 8,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,52 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,60-1,55 (м, 4H) ч/млн.

Пример 154

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



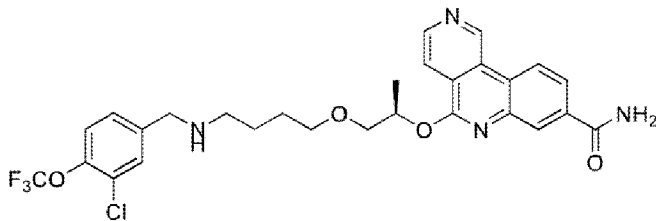
Смесь **соединения 1.782** (67 мг, 0,1 ммоль) в растворе HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 2 М) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют *in vacuo* и остаток очищают (PM151) с получением **Примера 154** (21,5 мг, 37,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): ву=0,883 мин, (578,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ: 9,96 (с, 1H), 8,79 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 5,96-5,88 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 2,94 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,72 (м, 2H), 1,69-1,53 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 155

(R)-5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-

ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид

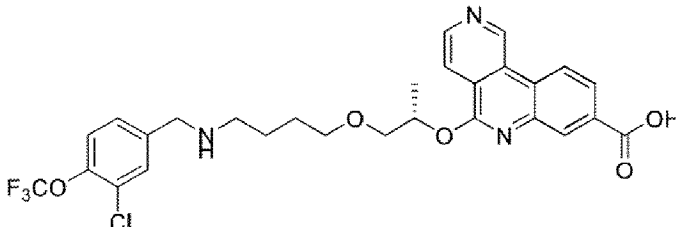
Смесь 3-хлор-4-(трифторметокси)бензальдегида (140 мг, 0,62 ммоль), **соединения 1.729** (250 мг, 0,62 ммоль, соль HCl) и ДИПЭА (0,5 мл, 2,87 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (522 мг, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM152) с получением **Примере 155** (36,72 мг, 10,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,846$ мин, (577,2 [M+H]⁺), 98,9% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,94 (с, 1H), 8,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 5,88-5,81 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,66-3,54 (м, 4H), 2,53 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,62-1,54 (м, 4H), 1,50 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 166

(S)-5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



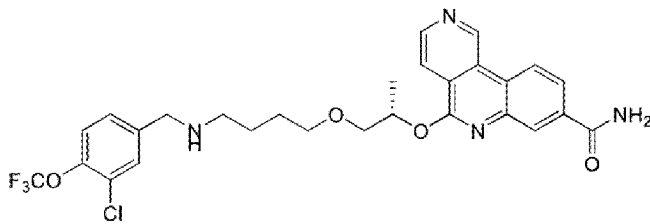
К раствору **соединения 1.681** (50 мг, 84,46 мкмоль) в H₂O (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляют LiOH·H₂O (14,18 мг, 337,84 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализуют муравьиной кислотой и концентрируют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают (PM161) с получением **Примера 166** (19,83 мг, 34,31 мкмоль, 40,6% выход) в виде желтой смолы.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,851$ мин, (578,0 [M+H]⁺), 95,4% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,94 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 5,93-5,85 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 1H), 2,90 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,78-1,70 (квин, 2H), 1,68-1,52 (м, 2H), 1,47 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 167

(S)-5-((1-(4-((3-Хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



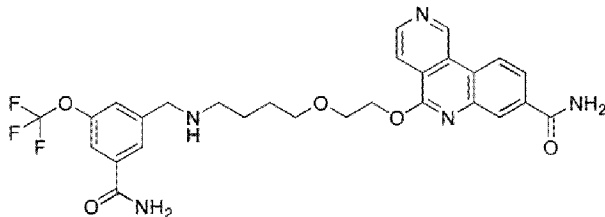
Соединение 1.681 (100 мг, 168,92 мкмоль) в растворе NH_3 в MeOH (10 мл, 7 М) перемешивают в 30 мл герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM162) с получением **Примера 167** (28,11 мг, 45,12 мкмоль, 26,7% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=0,826$ мин, $(577,0 [\text{M}+\text{H}]^+)$, 100% чистота.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 10,03 (с, 1H), 8,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,48 (шс, 1H), 8,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 5,95-5,86 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 2,96 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,51 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ч/млн.

Пример 169

5-(2-(4-((3-Карбамоил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



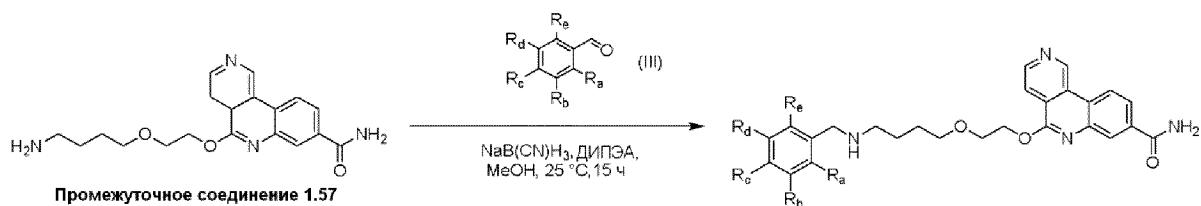
Смесь **соединения 1.57** (223,28 мг, 557,60 мкмоль, соль МК), ДИПЭА (216,20 мг, 1,67 ммоль) и **соединения 1.675** (130 мг, 557,60 мкмоль) в MeOH (3 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч, затем добавляют цианоборгидрид натрия (105,12 мг, 1,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают (PM163) с получением **Примера 169** (123,81 мг, 216,62 мкмоль, 38,9% выход) в виде белого твердого вещества.

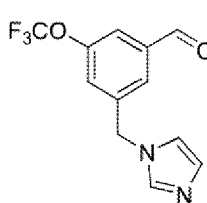
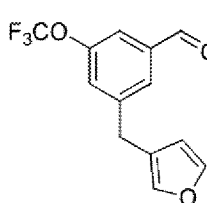
ЖХМС (АМЗ): $\text{vu}=0,872$ мин, $(572,2 [\text{M}+\text{H}]^+)$, 100% чистота.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ : 9,93 (с, 1H), 8,81 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,15 (дд, $J=5,6, 0,8$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 (шс, 1H), 7,41 (шс, 1H), 4,78 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,63 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,68-1,58 (м, 4H) ч/млн.

Следующие примеры в Таблице 11 получают с не критическими изменениями или замещениями в представленной методике Примера 169, которые будут понятны специалисту в данной области техники, с применением Промежуточного соединения 1,57 и соединений формулы (Ш).

Таблица 11

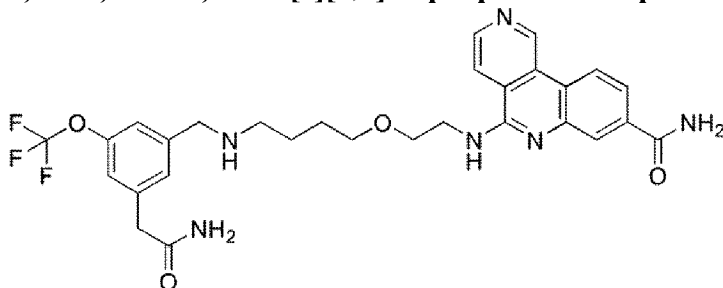


| № примера | Химическое наименование ИУРАС | Соединения (III) | Аналитические данные |
|------------|--|--|---|
| Пример 174 | 5-(2-(4-((3-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо [с][2,6]нафтириди н-8-карбоксамид |  <p>3-((1H-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.825</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,79 (с, 1H), 8,73 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,16 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,11 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,71 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,94 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,62 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,55 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,65-1,57 (м, 4H) ч/млн ЖХМС (АМ7): vy=0,980 мин, (609,3 [M+H] ⁺), 99,6% чистота. Способ очистки 153 |
| Пример 176 | 5-(2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо [с][2,6]нафтириди н-8-карбоксамид |  <p>3-(Фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензальдегид 1.826</p> | ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ: 9,92 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,2, 0,4 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,41 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,24 (д, J=0,8 Гц, 1H), 4,78-4,76 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,98 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H) ч/млн |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | ЖХМС (АМ3): $v_r=0,859$ мин, (609,3 [M+H] ⁺), 99,3% чистота. Способ очистки 170 |
|--|--|--|---|

Пример 170

5-((2-(4-((3-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



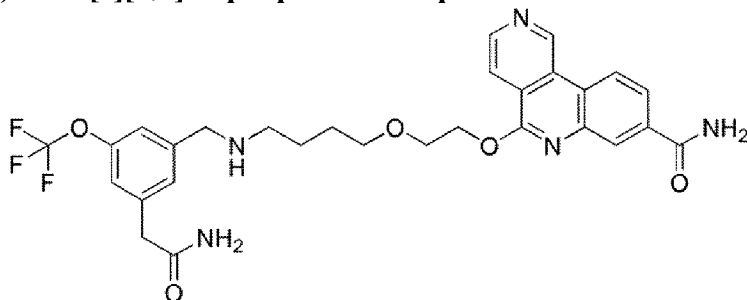
К смеси **Примера 89** (160 мг, 282,40 мкмоль) и K_2CO_3 (19,51 мг, 141,20 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляют H_2O_2 (0,108 г, 1,11 ммоль, 35% масс.) медленно при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасят насыщ. водн. раствором Na_2SO_3 (0,5 мл), затем смесь фильтруют и фильтрат очищают (PM164); и затем повторно очищают (PM117) с получением **Примера 170** (34,19 мг, 58,49 мкмоль, 20,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМ7): $v_r=0,855$ мин, (585,3 [M+H]⁺), 96,9% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,76-8,64 (м, 1H), 8,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 8,11 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 3,91-3,87 (м, 2H), 3,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,56 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,59 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,63-1,57 (м, 4H) ч/млн.

Пример 171

5-(2-(4-((3-(2-Амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



К смеси **Примера 107** (130 мг, 229,05 мкмоль) и K_2CO_3 (15,83 мг, 114,53 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляют H_2O_2 (0,050 г, 440,99 мкмоль, 30% масс.) медленно при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакцию медленно гасят насыщ. водн. раствором Na_2SO_3 (1 мл) и затем смесь концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают (PM165) и повторно очищают (PM166) с получением **Примера 171** (16,06 мг, 25,21 мкмоль, 11,0% выход, соль МК) в виде не совсем белой

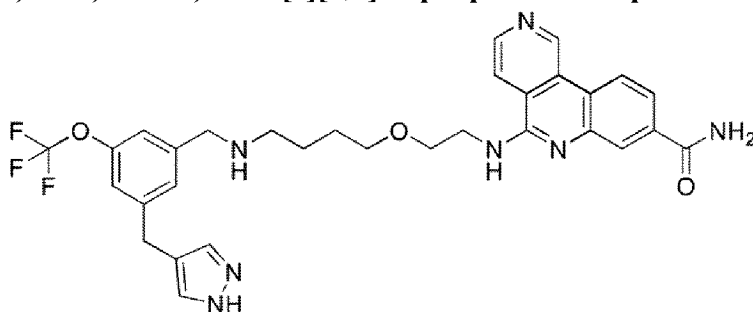
СМОЛЫ.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,758$ мин, (586,1 [M+H]⁺), 99,1% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,05 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=5,6, 0,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 4,85-4,84 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,00 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,76-1,67 (м, 2H) ч/млн.

Пример 175

5-((2-(4-((3-((1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



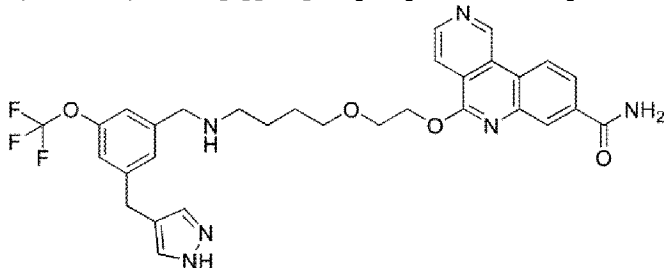
К раствору **соединения 1.828** (100 мг, 141,29 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,51 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* и очищают (PM169) с получением **Примера 175** (73,97 мг, 113,16 мкмоль, 80,1% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu_{\text{у}}=0,748$ мин, (608,1 [M+H]⁺), 98,9% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,92 (с, 1H), 8,77 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,35 (шс, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,93-3,90 (м, 4H), 3,81 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,04 (т, J=7,8 Гц, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,67-1,64 (м, 2H) ч/млн.

Пример 177

5-(2-(4-((3-((1H-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



К раствору **соединения 1.829** (130 мг, 183,43 мкмоль) в MeOH (1,5 мл) добавляют K₂CO₃ (76,05 мг, 550,28 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют *в вакууме*.

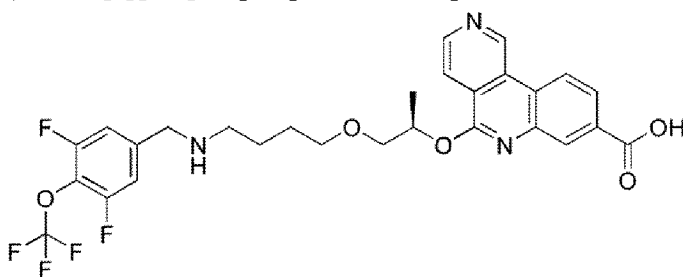
Неочищенный продукт очищают (PM166) с получением **Примера 177** (69,34 мг, 103,92 мкмоль, 56,6% выход, соль МК) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,816$ мин, (609,3 [M+H]⁺), 95,7% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,03 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,84-4,82 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,99 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,67 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 2H) ч/млн.

Пример 179

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



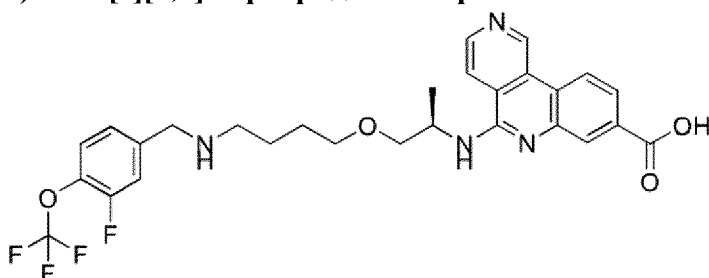
Смесь **соединения 1.507** (120 мг, 0,53 ммоль), **соединения 1.832** (220 мг, 0,53 ммоль, соль МК) и ДИПЭА (0,19 мл, 1,06 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (450 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM173) с получением **Примера 179** (138,28 мг, 41,6% выход, соль МК) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $\nu=0,861$ мин, (580,2 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,77 (дд, J=5,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=8,4 Гц, 3,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,89-5,81 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,85-3,81 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 1H), 2,96 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,73 (квин, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,47 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 180

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



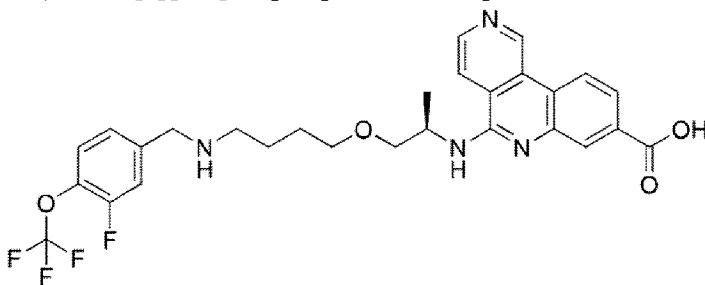
Смесь 3-фтор-4-(трифторметокси)бензальдегида (115 мг, 0,55 ммоль), **соединения 1.832** (230 мг, 0,55 ммоль, соль ТФК) и ДИПЭА (0,19 мл, 1,11 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (469 мг, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM174) с получением **Примера 180** (150,91 мг, 44,9% выход, соль МК) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,858$ мин, (562,2 [M+H]⁺), 99,8% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,89 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,87-5,80 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,00 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,60-1,56 (м, 2H), 1,46 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 181

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



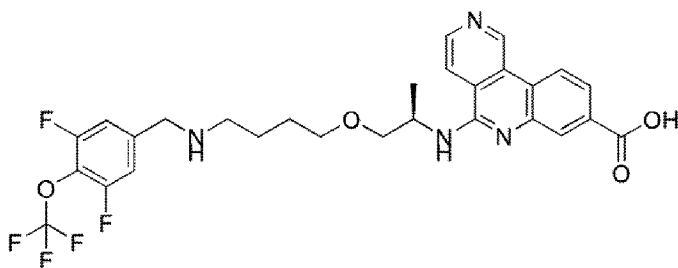
Смесь **соединения 1.831** (130 мг, 0,21 ммоль, соль МК) и моногидрат гидроксида лития (53 мг, 1,26 ммоль) в ТГФ (4 мл) и H₂O (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют *в вакууме* и остаток очищают (PM166) с получением **Примера 181** (89,54 мг, 70,5% выход, соль МК) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_u=0,781$ мин, (561,5 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 9,90 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,86-4,85 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,37 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 182

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота



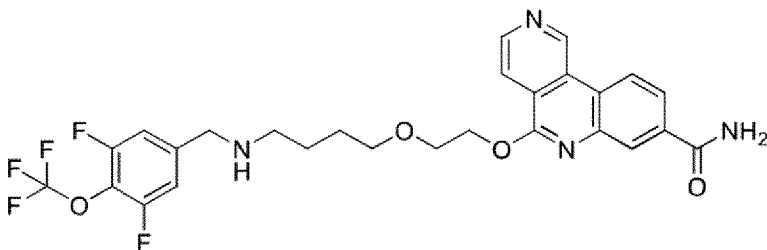
К раствору **соединения 1.830** (100 мг, 168,76 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляют LiOH·H₂O (35,41 мг, 843,80 мкмоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализуют муравьиной кислотой до pH=6, затем смесь концентрируют *в вакууме* и неочищенный продукт очищают (PM172) с получением **Примера 182** (42,30 мг, 73,12 мкмоль, 43,3% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_{\text{у}}=0,792$ мин, (579,1 [M+H]⁺), 100% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ : 10,03 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 3H), 3,47 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,44-3,39 (м, 1H), 2,42 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,56-1,49 (м, 2H), 1,49-1,41 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H) ч/млн.

Пример 183

5-(2-(4-((3,5-Дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид



К раствору **соединения 1.840** (80,00 мг, 120,37 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ТФК (770,00 мг, 6,75 ммоль) при 20°C. Полученную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют *в вакууме* с получением остатка. Неочищенный продукт очищают (PM158) с получением **Примера 183** (43,31 мг, 74,80 мкмоль, 62,2% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (АМЗ): $v_{\text{у}}=0,819$ мин, (565,2 [M+H]⁺), 97,6% чистота.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ : 10,04 (с, 1H), 8,87 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,87-4,85 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,02 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,71 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H) ч/млн.

Биологические анализы

Анализ 1: Биохимический анализ ингибиторов активности киназы СК2 α .

[00400] Ингибирующую активность предполагаемых ингибиторов киназы и

эффективность выбранных соединений определяют с использованием анализа ADP-Glo™. Киназную реакцию проводят в присутствии избытка пептидного субстрата и АТР в концентрации, эквивалентной K_m . По окончании киназной реакции, оставшийся АТР истощается, оставляя только продукт реакции АДР, который превращается обратно в АТР с помощью сопряженной реакции люциферин/люцифераза. Выход люминесценции в результате связанной реакции оценивают количественно и коррелируют с киназной активностью.

[00401] СК2 α (остатки 2-329) получают в *Escherichia coli* BL21 (DE3) для скрининга киназной активности. Единичные колонии клеток выращивают в 6x1 л 2xTY с 100 мкг/мл ампициллина при 37°C. Изопропил тио- β -D-галактопиранозид (IPTG) добавляют до конечной концентрации 0,4 мМ для индукции экспрессии, когда оптическая плотность при 600 нм достигает 0,6. Клетки инкубируют в течение ночи при 25°C, затем собирают центрифугированием при 4000 g в течение 20 минут. Осадки клеток суспендируют в 20 мМ Трис, 500 мМ NaCl, pH 8,0 и лизируют с использованием гомогенизатора высокого давления. Затем добавляют таблетки коктейля ингибитора протеазы (одна таблетка на 50 мл экстракта; Roche Diagnostics) и ДНКазу I. Неочищенный клеточный экстракт затем центрифугируют при 10000 g в течение 45 минут, супернатант фильтруют через 0,22 мкм фильтр. Растворимый супернатант наносят на колонку Ni Sepharose Fast Flow β при pH 8,0, промывают и элюируют 20 мМ Tris, pH 8,0, 500 мМ NaCl, 200 мМ имидазола. После ночного диализа в 20 мМ Tris, pH 8,0, 500 мМ NaCl, N-концевая His β -метка расщепляют в течение ночи протеазой TEV и пропускают через вторую металлоаффинную колонку для удаления нерасщепленного белка и протеазы. Расщепленный белок дополнительно очищают на анионообменной колонке Sepharose Q HP, и фракцию основного пика из этой колонки дополнительно очищают гель-фильтрацией на колонке Superdex 75 16/60 HiPrep, уравновешенной Tris 20 мМ, pH 8,0, 500 мМ NaCl. Чистый белок концентрируют до 15 мг/мл и мгновенно замораживают в жидком азоте.

[00402] Конечные условия анализа включают 0,2 нМ СК2 α , 50 мкМ пептидного субстрата (RRRADDSDDDDD), 15 мкМ АТР в 1x реакционном буфере (40 мМ Tris pH7,5, 200 мМ NaCl, 20 мМ MgCl $_2$, 0,1 мг/мл BSA, 1% ДМСО). Анализ проводят следующим образом:

1. Соответствующие серийные разведения тестируемых соединений готовят с использованием Echo (Labcyte), и 50 нл 100x соединений в 100% ДМСО переносят на планшет для анализа (белый непрозрачный OptiPlate-384, Perkin-Elmer).
2. Фермент и пептидный субстрат готовят в свежем реакционном буфере и добавляют в аналитический планшет общим объемом 3 мкл и инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут.
3. 2 мкл свежеприготовленного раствора АТР в реакционном буфере добавляют для начала реакции.
4. Через 120 минут реакцию останавливают добавлением 5 мкл реагента ADP-Glo

(Promega V9102) и инкубируют планшет при комнатной температуре еще 60 минут.

5. 10 мкл реагента для обнаружения киназы (Promega V9102) добавляют в планшет для анализа и инкубируют еще 30 минут перед считыванием люминесценции на Envision (Perkin-Elmer).

Данные анализируют для расчета соединений IC_{50} и K_i следующим образом:

1. Все аналитические планшеты содержат 32 лунки, обозначенные как контрольные лунки с 0% ингибированием, которые обрабатывают только носителем (1% ДМСО), и 32 лунки, обозначенные как контрольные лунки со 100% ингибированием, которые обрабатывают высокой концентрацией неспецифического ингибитора киназы в 1% ДМСО.

2. Процент ингибирования в каждой тестируемой лунке рассчитывают по формуле $(\text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки с 0\% ингибированием}} - \text{показания тестируемых лунок}) / (\text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки с 0\% ингибированием}} - \text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки со 100\% ингибированием}}) \times 100\%$.

3. IC_{50} определяют с использованием стандартного четырехпараметрического метода подгонки (Model 205, XL-fit).

4. Процент активности рассчитывают для каждой лунки с использованием: $(\text{Показания тестируемых лунок} - \text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки со 100\% ингибированием}}) / (\text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки с 0\% ингибированием}} - \text{СРЕДНЕЕ}_{\text{контрольные лунки со 100\% ингибированием}})$.

5. K_i Моррисона определяют с использованием уравнения K_i Моррисона (XL-fit).

Анализ 2: Биохимический анализ ингибиторов активности киназы CLK2.

[00403] Анализ проводят таким же образом, как описано для СК2 α , с конечными условиями анализа, включающими 20 нМ CLK2 (Carna Biosciences-04-127), 50 мкМ пептидного субстрата (KRRRLASLR), 100 мкМ АТФ в 1х реакционном буфере (40 мМ Tris pH7,5, 200 мМ NaCl, 20 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл BSA, 1% ДМСО).

Анализ 3: клеточный анализ NanoBRET™ на связывание ингибитора с внутриклеточным СК2 α .

[00404] В этом анализе используют систему NanoBRET™ (Promega), метод переноса энергии, предназначенный для измерения молекулярной близости в живых клетках. В ходе анализа измеряют кажущуюся аффинность тестируемых соединений путем конкурентного замещения индикатора NanoBRET™, обратимо связанного со слитым белком СК2 α люциферазы NanoLucR в клетках. Фиксированную концентрацию индикатора добавляют к клеткам, экспрессирующим желаемый слитый белок NanoLucR-СК2 α , с образованием репортерного комплекса BRET. Введение конкурирующих соединений приводит к дозозависимому снижению переноса энергии NanoBRET™, что позволяет количественно оценить кажущуюся внутриклеточную аффинность белка-мишени к тестируемым соединениям.

[00405] Анализ проводят следующим образом с использованием клеточной линии HCT116 (ATCC CCL-247™), временно трансфицированной слитым вектором CSNK2A2-NanoLuc® (Promega NV1191):

1. Клетки ресуспендируют до концентрации 2×10^5 клеток/мл в Opti-MEM (Invitrogen 11058021).

2. Комплекс ДНК готовят в конечном объеме 1,4 мл Opti-MEM, содержащей 15 мкг ДНК и 42 мкл реагента для трансфекции FuGENE HD (Promega E2311).

3. 20 мл клеточной суспензии объединяют с 1 мл комплекса ДНК, добавляют в колбу T75 и инкубируют в течение ночи при 37°C в инкубаторе с 5% CO_2 .

4. Получают соответствующие серийные разведения тестируемых соединений и переносят на планшет для анализа по 5 мкл/лунку (белый непрозрачный CulturPlate-384, Perkin-Elmer) с использованием Bravo (Agilent) с 5 мкл NanoBRET Tracer K-5 (Promega N2501), разведенного до рекомендуемой концентрации в буфере для анализа (Invitrogen 11058021) и 30 мкл клеточной суспензии. Планшет инкубируют в течение 2 часов при 37°C в инкубаторе с 5% CO_2 .

5. В каждую лунку добавляют 20 мкл 3X полного раствора субстрат плюс ингибитор (содержащего субстрат NanoBRET Nano-Glo и внеклеточный ингибитор NanoLuc, разведенные в соответствии с рекомендациями производителя в среде для анализа).

6. Длину волны излучения донора (450 нм) и длину волны излучения акцептора (610 нм или 630 нм) измеряют на приборе Envision (Perkin-Elmer) и коэффициент BRET рассчитывают для анализа данных: Коэффициент BRET=(Акцептор_{образец}/Донор_{образец}) \times 1000.

7. Все аналитические планшеты содержат 32 лунки, обозначенные как контрольные лунки с 0% ингибированием, которые обрабатывают только носителем (1% ДМСО), и 32 лунки, обозначенные как контрольные лунки со 100% ингибированием, которые обрабатывают высокой концентрацией неспецифического ингибитора киназы в 1% ДМСО. Процент ингибирования в каждой тестируемой лунке рассчитывают по формуле (СРЕДНЕЕ_{контрольные лунки с 0% ингибированием} - показания тестируемых лунок) / (СРЕДНЕЕ_{контрольные лунки с 0% ингибированием} - СРЕДНЕЕ_{контрольные лунки со 100% ингибированием}) \times 100%.

8. IC_{50} определяют с использованием стандартного четырехпараметрического метода подгонки (Model 205, XL-fit).

Биологический данные:

| № примера | Анализ 1: IC_{50} фермента СК2 α (нМ) | Анализ 2: IC_{50} фермента CLK2 (нМ) | Анализ 3: NanoBRET™ IC_{50} для связывания с внутриклеточным СК2 α (нМ) |
|-----------|---|---|---|
| 1 | 0,4249 | 1448 | 204 |
| 2 | 0,3062 | 943,3 | 35 |
| 3 | 0,2984 | 931,4 | 26 |
| 4 | 1,158 | 492,6 | 57 |
| 5 | 1,72 | 1785 | 136 |

| | | | |
|----|--------|-------|-------|
| 6 | 0,378 | 725,8 | 70 |
| 7 | 0,5857 | 896,7 | 42 |
| 8 | 0,8619 | 565,6 | 72 |
| 9 | 0,5678 | 422,6 | 42 |
| 10 | 0,372 | 408,2 | 32 |
| 11 | 0,2438 | 748,6 | 37 |
| 12 | 0,4807 | 590,4 | 32 |
| 13 | 0,6347 | 476,3 | 183 |
| 14 | 9,929 | 1069 | 799 |
| 15 | 0,3817 | 451,2 | 32 |
| 16 | 0,8056 | 1356 | 215 |
| 17 | 2,939 | 792,5 | 139 |
| 18 | 1,007 | 743,7 | 83 |
| 19 | 6,25 | 1586 | 1490 |
| 20 | 0,2783 | 608,9 | 41 |
| 21 | 1,743 | 801,5 | 372 |
| 22 | 15,62 | 1241 | 5532 |
| 23 | 1,183 | 1319 | 229 |
| 24 | 10 | 1537 | 2174 |
| 25 | 0,3664 | 506,6 | 129 |
| 26 | 0,5535 | 687,5 | 19500 |
| 27 | 0,4588 | 562,3 | 5323 |
| 28 | 0,3459 | 366,1 | 47 |
| 29 | 7,203 | 1604 | 1155 |
| 30 | 0,5182 | 175,9 | 339 |
| 31 | 0,6764 | 356,7 | 6184 |
| 32 | 0,9202 | 776,1 | 38500 |
| 33 | 0,2208 | 364,7 | 101 |
| 34 | 0,2482 | 587,6 | 343 |
| 35 | 3,025 | 1983 | 399 |
| 36 | 0,8204 | 2898 | 712 |
| 37 | 0,436 | 358,3 | 26470 |
| 38 | 9,455 | 2094 | 995 |
| 39 | 0,197 | 311,6 | 255 |
| 40 | 0,4033 | 507,1 | 21 |

| | | | |
|----|--------|-------|------|
| 41 | 0,1446 | 408,7 | 489 |
| 42 | 0,2029 | 255,2 | 1093 |
| 43 | 5,706 | 305,3 | 1599 |
| 44 | 0,8334 | 451,1 | 34 |
| 45 | 0,76 | 383,4 | 80 |
| 46 | 0,4041 | 131,8 | 12 |
| 47 | 3,077 | 694,5 | 103 |
| 48 | 0,7044 | 796,1 | 53 |
| 49 | 7,873 | 622,2 | 174 |
| 50 | 1,309 | 1195 | 130 |
| 51 | 2,39 | 708,7 | 77 |
| 52 | 1,278 | 1392 | 264 |
| 53 | 1,164 | 637,7 | 136 |
| 54 | 0,6876 | 142,4 | 73 |
| 55 | 1,669 | 493,8 | 316 |
| 56 | 0,4267 | 826,6 | 25 |
| 57 | 0,665 | 748 | 51 |
| 58 | 0,6385 | 603,1 | 88 |
| 59 | 8,92 | 1554 | 654 |
| 60 | 2,543 | 503,5 | 180 |
| 61 | 0,8546 | 294,1 | 51 |
| 62 | 4,476 | 1072 | 795 |
| 63 | 4,835 | 1914 | 988 |
| 64 | 0,5868 | 2364 | 252 |
| 65 | 4,934 | 362 | 175 |
| 66 | 5,745 | 695,9 | 188 |
| 67 | 11,84 | 804,9 | 634 |
| 68 | 27,48 | 1953 | 3833 |
| 69 | 0,633 | 331,9 | 4881 |
| 70 | 0,517 | 211,5 | 1196 |
| 71 | 0,6912 | 227,8 | 1693 |
| 72 | 0,6553 | 260,7 | 862 |
| 73 | 0,713 | 482 | 2656 |
| 74 | 0,7866 | 119 | 1455 |
| 75 | 0,773 | 81,65 | 335 |

| | | | |
|-----|--------|-------|--------|
| 76 | 0,7778 | 58,47 | 99 |
| 77 | 0,67 | 125,3 | 140 |
| 78 | 0,7253 | 147,3 | 734 |
| 79 | 1,439 | 78,4 | 6092 |
| 80 | 1,666 | 536,3 | >10000 |
| 81 | 1,378 | 49,8 | 17690 |
| 82 | 2,106 | 61,32 | 1149 |
| 83 | 11,82 | 558,4 | 2789 |
| 84 | 0,6122 | 815,1 | 17 |
| 85 | 4,828 | 878,5 | 350 |
| 86 | 0,3606 | 153,1 | 18 |
| 87 | 2,499 | 1152 | 82 |
| 88 | 0,3593 | 324,8 | 31 |
| 89 | 0,4689 | 918,8 | 4 |
| 90 | 0,5731 | 46,88 | 682 |
| 91 | 2,066 | 1013 | 111 |
| 92 | 1,606 | 670,9 | 57 |
| 93 | 0,3539 | 161,4 | 14 |
| 94 | 7,051 | 743,7 | 711 |
| 95 | 0,4176 | 169,8 | 323 |
| 96 | 2,931 | 508,8 | 179 |
| 97 | 1,137 | 518 | 61 |
| 98 | 22,29 | 989,9 | 2500 |
| 99 | 14,71 | 311,3 | 4331 |
| 100 | 1,074 | 394 | 16170 |
| 101 | 0,2578 | 201,2 | 368 |
| 102 | 0,3244 | 69,55 | 4547 |
| 103 | 0,4534 | 232,5 | 3137 |
| 104 | 13,27 | 185,9 | 1115 |
| 105 | 0,4756 | 302,6 | 59 |
| 106 | 0,2626 | 340,3 | 26 |
| 107 | 0,4369 | 2653 | 6 |
| 108 | 0,3036 | 513,3 | 302 |
| 109 | 0,4756 | 718,3 | 373 |
| 110 | 6,214 | 1348 | >50000 |

| | | | |
|-----|--------|-------|------|
| 111 | 0,3538 | 201,7 | 71 |
| 112 | 0,4107 | 171,8 | 8 |
| 113 | 0,4089 | 123,8 | 6 |
| 114 | 0,3419 | 82,35 | 9 |
| 115 | 0,2477 | 87,98 | 10 |
| 116 | 0,3181 | 326,6 | 6 |
| 117 | 0,3655 | 284,3 | 9 |
| 118 | 0,747 | 187,7 | 87 |
| 119 | 0,516 | 291,9 | 46 |
| 120 | 0,4926 | 28,58 | 40 |
| 121 | 0,505 | 71,42 | 58 |
| 122 | 1,262 | 3850 | 1245 |
| 123 | 71,65 | 1006 | 166 |
| 124 | 75,33 | 173,9 | 6068 |
| 125 | 189,4 | 273 | 8824 |
| 126 | 88,34 | 844,7 | 6727 |
| 127 | 43,01 | 345,9 | 5565 |
| 128 | 61,01 | 324,3 | 2919 |
| 129 | 0,3328 | 113,8 | 96 |
| 130 | 1,399 | 484,9 | 158 |
| 131 | 0,4319 | 288,4 | 15 |
| 132 | 0,3702 | 190,4 | 15 |
| 133 | 0,403 | 282,6 | 164 |
| 134 | 0,5324 | 85,98 | 8 |
| 135 | 0,9302 | 812,5 | 50 |
| 136 | 0,7361 | 1674 | 57 |
| 137 | 1,97 | 1105 | 673 |
| 138 | 0,6573 | 768 | 50 |
| 139 | 0,6001 | 629,7 | 33 |
| 140 | 0,3487 | 1356 | 18 |
| 141 | 3,443 | 809 | 274 |
| 142 | 0,4573 | 948,7 | 479 |
| 143 | 0,8568 | 49,01 | 50 |
| 144 | 0,7964 | 76,53 | 126 |
| 145 | 1,039 | 146 | 319 |

| | | | |
|-----|--------|-------|------|
| 146 | 0,9338 | 102,4 | 3167 |
| 147 | 0,6963 | 24,14 | 77 |
| 148 | 0,559 | 550,5 | 39 |
| 149 | 0,4945 | 113,9 | 4 |
| 150 | 0,8103 | 1460 | 27 |
| 151 | 0,9836 | 1725 | 12 |
| 152 | 0,5555 | 400,4 | 55 |
| 153 | 4,204 | 629,8 | 418 |
| 154 | 0,7486 | 488,8 | 26 |
| 155 | 17,81 | 2890 | 2702 |
| 156 | 0,8404 | 1392 | 22 |
| 157 | 0,553 | 3848 | 18 |
| 158 | 0,5929 | 2454 | 15 |
| 159 | 0,2166 | 1881 | 9 |
| 160 | 1,034 | 720,6 | 66 |
| 161 | 0,6615 | 2978 | 14 |
| 162 | 0,6015 | 1999 | 22 |
| 163 | 0,5238 | 1618 | 54 |
| 164 | 1,055 | 1858 | 26 |
| 165 | 0,3902 | 1294 | 17 |
| 166 | 0,4852 | 124,4 | 12 |
| 167 | 0,8467 | 1534 | 131 |
| 168 | 0,4794 | 1175 | 42 |
| 169 | 1,13 | 1497 | 41 |
| 170 | 0,5495 | 1081 | 165 |
| 171 | 1,17 | 1818 | 108 |
| 172 | 0,265 | 1156 | 47 |
| 173 | 0,223 | 2054 | 19 |
| 174 | 0,5733 | 992,3 | 39 |
| 175 | 0,2014 | 850,3 | 16 |
| 176 | 0,4917 | 3591 | 116 |
| 177 | 0,5928 | 1731 | 51 |
| 178 | 0,2361 | 244,8 | 30 |
| 179 | 0,4939 | 558,3 | 31 |
| 180 | 0,1801 | 611,7 | 48 |

| | | | |
|-----|--------|-------|-----|
| 181 | 0,4278 | 383,6 | 78 |
| 182 | 0,5692 | 353,1 | 28 |
| 183 | 1,765 | 2613 | 133 |

ССЫЛКИ

Battistutta & Lolli (2011). Structural and functional determinants of protein kinase CK2 α : facts and open questions. *Mol. Cell. Biochem.*, 2011, 356, 67-73.

Niefind et al (2001). Crystal structure of human protein kinase CK2: insights into basic properties of the CK2 holoenzyme. *EMBO J.* 2001, 20, 5320–5331.

Meggio & Pinna (2003). One-thousand-and-one substrates of protein kinase CK2. *The FASEB Journal* 17, 349-368.

Behan et al (2019). Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens. *Nature* 568, 511-516.

Lin et al (2011). Overexpression of Nuclear Protein Kinase CK2 α Catalytic Subunit (CK2 α) as a Poor Prognosticator in Human Colorectal Cancer. *PLoS ONE* 6, 17193-

Ortega et al (2014). Mining CK2 in cancer. *PLoS ONE* 9, 115609-

Di Maira et al. (2019). The protein kinase CK2 contributes to the malignant phenotype of cholangiocarcinoma cells. *Oncogenesis* 8, 61-

Zhan et al (2017). Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 36, 1461-1473.

Gao & Wang (2006). Casein Kinase 2 is activated and essential for Wnt/ β -Catenin signaling. *Journal of Biological Chemistry* 281, 189394-18400.

Dowling et al (2016). Potent and selective CK2 Kinase Inhibitors with effects on Wnt pathway signaling in vivo. *ACS Med. Chem. Lett.* 7, 300-305.

Brear et al. (2016). Specific inhibition of CK2 α from an anchor outside the active site. *Chem. Sci.* 7, 6839-6845.

Ruzzene & Pinna (2010). Addiction to protein kinase CK2: A common denominator of diverse cancer cells? *Biochimica et Biophysica Acta* 1804, 499-504.

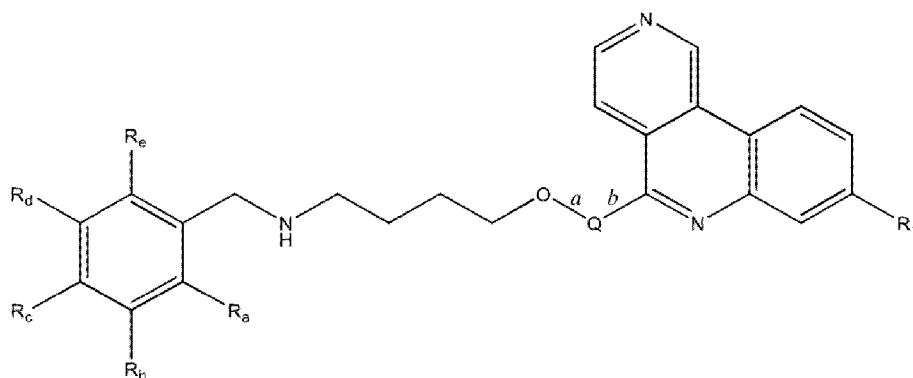
Montenarh (2016). Protein Kinase CK2 in DNA Damage and repair. *Transl. Cancer Res.* 5, 49-63.

Gordon, D.E., Jang, G.M., Bouhaddou, M. et al. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 583, 459-468.

Zakharia et al. (2019). Pre-clinical in vitro and in vivo evidence of an antitumour effect of CX-4945, a casein kinase II inhibitor, in cholangiocarcinoma. *Translational Oncology* 12, 143-153.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, или его соль, гидрат или сольват:

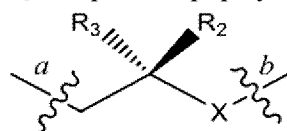


I

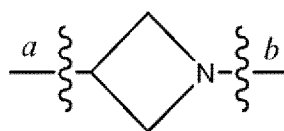
где:

R_1 выбран из $-C(O)OH$ или $-C(O)NH_2$;

Q выбран из формулы Ia или Ib:



Ia



Ib

где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R_2 и R_3 каждый независимо выбран из водорода или метила; и

X представляет собой NH или O;

R_a и R_e оба независимо выбраны из водорода, метила или галогена;

R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-(1-4C)$ алкокси,

$-[CH_2]_{0-3}-C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-3}-C(O)NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-C(O)N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-3}-NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-3}-S(O)_q-(1-4C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-3}-C(O)(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-C(O)O-(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-N(R_f)C(O)-(1-4C)$ алкила (где R_f представляет собой водород или метил),

$-[CH_2]_{0-3}-S(O)_2NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-3}-S(O)_2N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-3}-N(R_g)SO_2-(1-4C)$ алкила (где R_g представляет собой водород или метил),

группы формулы:



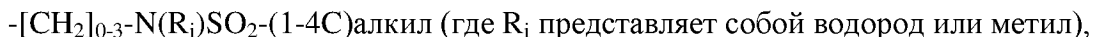
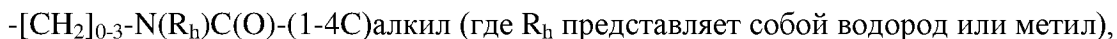
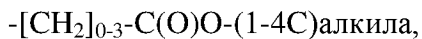
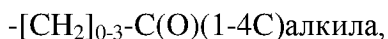
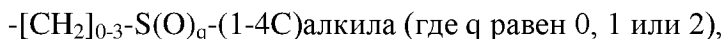
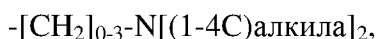
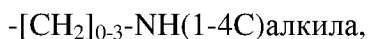
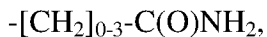
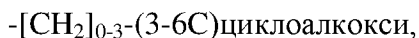
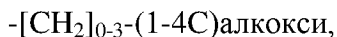
где Y_1 отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_b и R_d группе заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, -C(O)OH, -C(O)NH₂, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, -C(O)NH(1-2C)алкила, -C(O)N[(1-2C)алкила]₂, -NH(1-2C)алкила, -N[(1-2C)алкила]₂, -S(O)_q-(1-2C)алкила (где q равен 0, 1 или 2), -C(O)(1-2C)алкила, -C(O)O-(1-2C)алкила, -N(R_f)C(O)-(1-2C)алкила, -S(O)₂NH(1-2C)алкила, -S(O)₂N[(1-2C)алкила]₂ или -NHSO₂-(1-2C)алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила;

R_c выбран из водорода, галогена, циано, -C(O)NH₂, (1-4C)алкила,



группы формулы:



где Y_2 отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_c группе заместителя необязательно

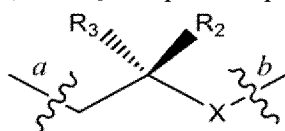
замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-S(O)_q(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила, $-C(O)O(1-2C)$ алкила, $-N(R_f)C(O)(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2NH(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2N[(1-2C)$ алкила] $_2$, или $-NHSO_2(1-2C)$ алкил, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила.

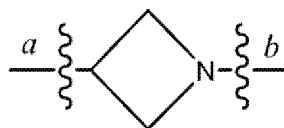
2. Соединение по п. 1, или его соль, гидрат или сольват, где R_1 представляет собой $-C(O)OH$.

3. Соединение по п. 1, или его соль, гидрат или сольват, где R_1 представляет собой $C(O)NH_2$.

4. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где Q выбран из формулы Ia или Ib:



Ia



Ib

где:

связь a в формулах Ia и Ib соответствует связи a в формуле I и связь b в формулах Ia и Ib соответствует связи b в формуле I;

R_2 и R_3 оба представляют собой водород или один из R_2 и R_3 представляет собой водород и другой представляет собой метил;

X представляет собой O или NH.

5. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_a и R_e каждый независимо выбран из водорода, метила, фтора, хлора или брома.

6. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород, метил или галоген.

7. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где один из R_a и R_e представляет собой водород и другой представляет собой водород или хлор.

8. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-(1-4C)алкокси}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)N[(1-4C)алкила]}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NH(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-N[(1-4C)алкила]}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_q\text{-(1-4C)алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2),
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)O-(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NHC(O)-(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_2\text{NH(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-S(O)}_2\text{N[(1-4C)алкила]}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NHSO}_2\text{-(1-4C)алкила}$,

группы формулы:

$-\text{Y}_1\text{-[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-Z}_1$

где Y_1 отсутствует, представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$ или $-\text{S(O)}_2-$; и Z_1 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_b и R_d группе заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амино, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)NH}_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-\text{C(O)NH(1-2C)алкила}$, $-\text{C(O)N[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{N[(1-2C)алкила]}_2$, $-\text{S(O)}_q\text{-(1-2C)алкила}$ (где q равен 0, 1 или 2), $-\text{C(O)(1-2C)алкила}$, $-\text{C(O)O-(1-2C)алкила}$, $-\text{N(R}_f\text{)C(O)-(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{NH(1-2C)алкила}$, $-\text{S(O)}_2\text{N[(1-2C)алкила]}_2$, или $-\text{NHSO}_2\text{-(1-2C)алкил}$, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидрокси, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или (1-2C)алкокси-(1-2C)алкила.

9. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила,

$-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-(1-4C)алкокси}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)NH(1-4C)алкила}$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-C(O)N[(1-4C)алкила]}_2$,
 $-\text{[CH}_2\text{]}_{0-1}\text{-NH(1-4C)алкила}$,

-[CH₂]₀₋₁-N[(1-4C)алкила]₂,
 -[CH₂]₀₋₁-S(O)_q-(1-4C)алкила (где q равен 0, 1 или 2),
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)(1-4C)алкила,
 -[CH₂]₀₋₁-C(O)O-(1-4C)алкила,

группы формулы:

-Y₁-[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Y₁ отсутствует, представляет собой -O-, -NH-, -NMe-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; и Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_b и R_d группе заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, -C(O)NH₂ или (1-2C)алкокси; и

Z₁ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила или (1-2C)галогеналкила.

10. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, галоген(1-4C)алкила, гидроксид(1-4C)алкила, циано(1-4C)алкила, амина(1-4C)алкила, (1-2C)алкокси(1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, галоген(1-4C)алкокси, гидроксид(1-4C)алкокси, -[CH₂]₀₋₃-C(O)NH₂, или группы формулы:

[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Z₁ представляет собой (3-6C)циклоалкил или 5-членный гетероарил;

и где Z₁ необязательно замещен одним или несколькими циано.

11. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси,

группы формулы:

[CH₂]₀₋₁-Z₁

где Z₁ представляет собой (3-4C)циклоалкил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_b и R_d группе заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена.

12. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_b и R_d каждый независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂NH₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -OCF₃, -O-CH₂CH₂OH, -O-CH₂CF₃, -C(O)NH₂, -CH₂-C(O)NH₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, циклопропила, 1-цианоциклопропила, циклопропилметила, фуранилметила (например, фуран-3-илметила), имидазолметила (например, имидазо-1-илметила), пиразолметила (например, пиразол-4-илметила), оксазолметила (например, оксазо-4-илметила).

13. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или

сольват, где один из R_b и R_d представляет собой водород или галоген или $-OCF_3$ и другой выбран из каждый независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2CH_2OH$, $-O-CH_2CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2-C(O)NH_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, циклопропила, 1-цианоциклопропила, циклопропилметила, фуранилметила (например, фуран-3-илметила), имидазолилметила (например, имидазо-1-илметила), пиразолилметила (например, пиразол-4-илметила), оксазолилметила (например, оксазо-4-илметила).

14. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где один из R_b и R_d представляет собой водород или галоген или $-OCF_3$ и другой выбран из каждый независимо выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила, $-OCF_3$ или циклопропила.

15. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_c выбран из водорода, галогена, циано, $-C(O)NH_2$, (1-4C)алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-(1-4C)$ алкокси,

$-[CH_2]_{0-1}-(3-6C)$ циклоалкокси,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)NH_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_q-(1-4C)$ алкил (где q равен 0, 1 или 2),

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-C(O)O-(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-N(H)C(O)-(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_2NH(1-4C)$ алкила,

$-[CH_2]_{0-1}-S(O)_2N[(1-4C)алкила]_2$,

$-[CH_2]_{0-1}-N(H)SO_2-(1-4C)$ алкила,

группы формулы:

$-Y_2-[CH_2]_{0-1}-Z_2$

где Y_2 отсутствует, представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NMe-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероцикл или 5 или 6-членный гетероарил;

и где:

алкил, алкокси или любая алкильная группа в R_c группе заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси или (3-4C)циклоалкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидрокси, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила, (3-4C)циклоалкокси, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)алкила]_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)алкила]_2$, $-S(O)_q-(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-$

2C)алкила, $-C(O)O-(1-2C)$ алкила, $-N(R_f)C(O)-(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2NH(1-2C)$ алкила, $-S(O)_2N[(1-2C)$ алкила] $_2$ или $-NHSO_2-(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси, (1-2C)алкильная (3-4C)циклоалкильная или (3-4C)циклоалкокси группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид, (1-2C)алкила или (1-2C)алкокси;

16. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси,

группы формулы:



где Y_2 отсутствует или представляет собой -O-; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил;

и где:

любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, циано, амина, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, или (1-2C)алкокси; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксид, циано, амина, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкила, $-C(O)NH(1-2C)$ алкила, $-C(O)N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-NH(1-2C)$ алкила, $-N[(1-2C)$ алкила] $_2$, $-S(O)_q-(1-2C)$ алкила (где q равен 0, 1 или 2), $-C(O)(1-2C)$ алкила или $-C(O)O-(1-2C)$ алкила, и где любая (1-2C)алкокси или (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, циано, гидроксид или (1-2C)алкокси.

17. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_c выбран из водорода, галогена, циано, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси,

группы формулы:



где Y_2 отсутствует или представляет собой -O-; и

Z_2 представляет собой (3-6C)циклоалкил или фенил;

и где:

любая алкильная или алкокси группа заместителя необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена или циано; и

Z_2 необязательно замещен одним или несколькими (1-2C)алкильными заместителями, и где (1-2C)алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими гидроксид заместителями.

18. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_c выбран из водорода, фтора, хлора, брома, циано, метила, этила, метокси, этокси, $-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-O-CH_2CF_3$, циклопропила, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, фенила или 2-гидроксиметилфенила.

19. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где R_c выбран из водорода, галогена или галоген(1-2C)алкокси.

20. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или

сольват, где R_c выбран из водорода, хлора или $-OCF_3$.

21. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где любое из:

(i) по меньшей мере один из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляет собой не водородный заместитель;

(ii) от одного до четырех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляет(ют) собой не водородный(е) заместитель(и);

(iii) от одного до трех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляет(ют) собой не водородный(е) заместитель(и);

(iv) от двух до четырех из R_a , R_b , R_c , R_d или R_e представляют собой водород и оставшиеся представляют собой не водородные заместители.

22. Соединения по любому из пп. 1, 8, 9, 15, 16 или 17, или его соль, гидрат или сольват, где если R_c представляет собой группу формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$, то R_b и R_d не могут быть группами формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$; и если один из R_b и R_d представляет собой группу формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$ как определено в настоящем документе, то другой не может быть группой формулы $-Y_1-[CH_2]_{0-3}-Z_1$ и R_c не может быть группой формулы $-Y_2-[CH_2]_{0-3}-Z_2$.

23. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, или его соль, гидрат или сольват, где соединение выбрано из любого из следующих:

5-((2-(4-((2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-

ил)метил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((2-хлор-2'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-4-

ил)метил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-(циклопентилокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропоксибензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-
карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)
амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-циклобутокс)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)
амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-хлор-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-
карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((4-циклопропил-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлорбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-хлор-4-циклопропоксибензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-циклобутокс)-3-(2-гидроксиэтокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-4-(трифторметил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-4-циклобутокс)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(аминометил)-5-хлорбензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокс)этокси) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлор-4-циклобутоксибензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-метилбензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((2-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)
амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-циано-4-циклопропилбензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((4-циклобутокси-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-
ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-
фторбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-
метилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((2-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-циано-3-циклопропилбензил)амино)бутокси)этил)амино)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-4-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-изопропоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-(циклопентилокси)-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((2-хлор-3-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((2-хлор-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((4-этокси-3-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутокси)этокси) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутокси)этокси) бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутокси)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-метилбензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-метоксид)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-фторбензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-

8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этоксид)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-фтор-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутоксид)этоксид)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-фтор)бензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-

метил)бензил)амино)бутоксид)этоксид)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)этоксид)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-метил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-фтор)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-хлор-5-(цианометил)бензил)амино)бутоксид)азетидин-1-

ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(2-цианопропан-2-ил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутоксид)этил)амино)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутоксид)этоксид)

бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(цианометил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-бром-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-бром-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-фтор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-хлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-бром-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-циклопропил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоциклопропил)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-хлор-5-(2-цианопропан-2-ил)бензил)амино)бутокс)этокс)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-метил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(2-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-циклопропилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-этоксибензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циклопропил-5-(гидроксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(S)-5-((2-(4-((3-хлор-5-(1-цианоэтил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(3-(4-((3-циклопропил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-бром-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-метил-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3-метокси-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-(3-(4-((3,4-дихлор-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)азетидин-1-ил)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-этилбензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(циклопропилметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)-2-метилпропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(цианометил)-5-(метоксиметил)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-циано-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(оксазол-4-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-циано-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(оксазол-5-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(оксазол-4-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-гидроксиэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

(S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(S)-5-((1-(4-((3-хлор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-карбамоил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-карбамоил-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(2-амино-2-оксоэтил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-((1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-((1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-(фуран-3-илметил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-(2-(4-((3-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-5-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этокси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид;

5-((2-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)этил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)окси)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3-фтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокс)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота;

(R)-5-((1-(4-((3,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)пропан-2-ил)амино)бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоновая кислота; или
5-(2-(4-((3,5-Дифтор-4-(трифторметокси)бензил)амино)бутокси)этокси)
бензо[с][2,6]нафтиридин-8-карбоксамид.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-23, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или фармацевтически приемлемая композиция по п. 24 для применения в:

- (i) терапии;
- (ii) лечении заболевания или состояния, в котором задействована активность СК2 α ;
- (iii) лечении заболевания или состояния, ассоциированного с аберрантной активностью СК2 α ;
- (iv) лечении пролиферативных нарушений (например, рака или доброкачественных новообразований), вирусных инфекций, воспалительного заболевания или состояния, диабета, сосудистых и ишемических нарушений, нейродегенеративных нарушений и/или регуляции циркадного ритма;
- (v) лечении рака; и/или
- (vi) лечении вирусной инфекции.