

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491320 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(51) Int. Cl. *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.21

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ РАССТРОЙСТВА

(31) 63/282,492; PCT/CN2022/128601

(32) 2021.11.23; 2022.10.31

(33) US; CN

(86) PCT/IB2022/061218

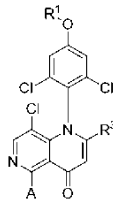
(87) WO 2023/094965 2023.06.01

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Чеунг Этвуд Ким, Лю Дунлэй,
Пойкерт Штефан (US), Гэ Хэн, Гай
Юй, Чан Синцзюань (CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где А, R¹ и R³ описаны в данном документе, а также составам, содержащим эти соединения, и способам их применения.

A1

202491320

202491320

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580920EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ РАССТРОЙСТВА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Настоящее изобретение направлено на соединения нафтиридинона, их применение для ингибирования канала GIRK1/4 и способы лечения заболевания или расстройства путем их применения.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] Нормальный сердечный цикл начинается в синоатриальном узле, в котором образуется возбуждающий электрический стимул, который упорядоченным образом распространяется по миокарду предсердий и желудочков, стимулируя сокращение (систолю). На клеточном уровне возбуждающий электрический импульс вызывает потенциал действия сердечной мышцы. Он характеризуется начальной быстрой деполяризацией мембраны с последующей фазой плато и затем реполяризацией с возвращением к потенциалу покоя мембраны. Потенциал действия сердечной мышцы регулирует распространение сигнала по сердцу. Например, величина начальной клеточной деполяризации определяет скорость, с которой распространяются возбуждающие стимулы. Продолжительность фазы реполяризации определяет длительность потенциала действия (ДПД) и рефрактерный период или время, в течение которого кардиомиоцит не может реагировать на другой электрический стимул.

[3] Нарушения в потенциале действия сердечной мышцы ассоциированы с аритмией. Например, чрезмерное уменьшение продолжительности потенциала действия и ассоциированного рефрактерного периода могут служить причиной так называемой реципрокной тахикардии. При данном состоянии вместо нормального распространения сердечный импульс возвращается к месту своего возникновения через возбуждаемую ткань с образованием петли re-entry (Waldo и др., *Lancet* 341, 1189-1193). Считается, что существующие антиаритмические лекарственные средства III класса действуют путем удлинения ДПД и связанного с ним эффективного рефрактерного периода (ЭРП), тем самым сводя к минимуму риск повторного возбуждения и последующего образования петель re-entry, вызывающих фибрилляцию (Singh и др., *British Journal of pharmacology* 39, 675- 687).

[4] Некоторые антиаритмические лекарственные средства III класса (например, соталол) применяют в лечении фибрилляции предсердий (ФП). ФП является наиболее распространенной формой устойчивой сердечной аритмии у людей и характеризуется фибрилляционными сокращениями, которые нарушают функционирование предсердий. ФП ассоциирована с нежелательными сердечно-сосудистыми явлениями. В частности, наличие ФП является независимым фактором риска тромбоэмболического инсульта, сердечной недостаточности и смертности от любой причины (Estes и др., (2008г.). *Journal of the American College of Cardiology* 51, 865-884) (Fang и др., 2008г. *Journal of the*

American College of Cardiology 51, 810-815). ФП также может снижать качество жизни у некоторых пациентов, вызывая ощущения сильного сердцебиения и снижая переносимость физической нагрузки (Thrall и др., 2006г. The American journal of medicine 119, 448.e441-419). Цель антиаритмической терапии при ФП заключается в исключении таких нежелательных эффектов и следствий ФП.

[5] Недостаток существующих антиаритмических лекарственных средств III класса заключается в том, что они приводят к удлинению эффективного рефрактерного периода как в предсердиях, так и в желудочках. Чрезмерное удлинение ЭРП в ткани желудочков увеличивает интервал QTc и может вызывать проаритмический эффект, и известно, что определенные лекарственные средства с данным механизмом действия (например, дофетилид) вызывают потенциально угрожающие жизни виды желудочковой аритмии, такие как двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (Redfern и др., 2003г. Cardiovascular Research 58, 32-45). Таким образом, существует необходимость в новой антиаритмической терапии для ФП, которая селективно нацелена на ткань предсердий, а не желудочков.

[6] Конфигурация и длительность потенциала действия сердечной мышцы контролируется на клеточном уровне действием нескольких различных трансмембранных ионных каналов. Например, начальная фаза деполяризации опосредована притоком ионов натрия через специфический для сердца канал $Na_v1.5$. Калиевые каналы отвечают за следующую фазу реполяризации и, таким образом, способствуют регуляции общей длительности потенциала действия. Действительно, антиаритмические лекарственные средства III класса, которые нацелены на калиевые каналы (например, дофетилид), обеспечивают удлинение как длительности потенциала действия, так и эффективного рефрактерного периода. Существует несколько различных типов трансмембранных калиевых каналов (Schmitt и др., 2014г. Physiological reviews 94, 609-653; Tamargo и др., 2004г. Cardiovascular research 62, 9-33), в том числе

потенциалзависимые каналы (K_v1-9)

кальций-активируемые каналы ($K_{Ca}1-2$)

двупоровые каналы (например, TASK)

каналы внутреннего выпрямления ($K_{ir}1-6$)

[7] Тогда как у человека большинство калиевых каналов в сердце участвуют в реполяризации как в ткани предсердий, так и желудочков, полагают, что два канала, $K_v1.5$ и $GIRK1/4$ (т. е. G-белок-связанный калиевый канал внутреннего выпрямления 1/4), экспрессируются исключительно в предсердиях (Gaborit и др., 2007г. The Journal of physiology 582, 675-693). Данная специфическая для предсердий картина экспрессии делает их особенно привлекательными мишенями для новых антиаритмических видов терапии для ФП, поскольку они не должны обладать нежелательным действием на желудочки, как у существующих лекарственных средств III класса, таких как дофетилид.

[8] У млекопитающих экспрессируются четыре различных канала $GIRK$ ($GIRK 1, 2, 3$ и 4 под кодовым обозначением $KCNJ3, KCNJ6, KCNJ9$ и $KCNJ5$, соответственно). Такие

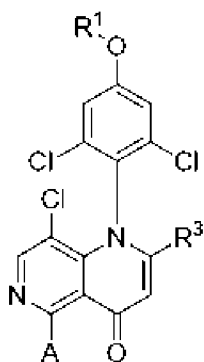
трансмембранные белки формируют тетрамеры (либо гомо-, либо гетеротетрамеры) с образованием функционального калиевого канала (Krapivinsky и др., 1995г. *Nature* 374, 135-141). Такие каналы являются лиганд-управляемыми (т.е. регулируемыми путем связывания лигандов с рецепторами, сопряженными с Gi-белком, присутствующими в той же клеточной мембране). Например, канал GIRK1/4 представляет собой гетеротетрамер (по две субъединицы каждой из GIRK1 и GIRK4), выражено экспрессируемый в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, а также в миокарде предсердий (Wickman и др., 1999г. *Annals of the New York Academy of Sciences* 868, 386-398). Одной функцией данного канала является опосредование автономной регуляции частоты сердечных сокращений. Ацетилхолин, высвобождаемый при парасимпатической стимуляции эфферентных нейронов блуждающего нерва сердца, связывается с сопряженными с Gi мускариновыми рецепторами M2 в сердце. Это высвобождает субъединицы G $\beta\gamma$, что в свою очередь открывает каналы GIRK1/4, обеспечивая отток калия из кардиомицитов, и таким образом способствует реполяризации мембраны. При спонтанной деполяризации пейсмекерных клеток синоатриального узла величина данной реполяризации определяет время между деполяризациями и, следовательно, частоту сердечных сокращений. Поскольку он регулируется ацетилхолином, ток, опосредованный каналом GIRK1/4, называется I_{KAch} (Wickman и др., 1999г.).

[9] Несколько источников указывают на GIRK1/4 как на подходящую антиаритмическую мишень в случае ФП. У животных стимуляция блуждающего нерва способствует высвобождению ацетилхолина из афферентных волокон блуждающего нерва и увеличению I_{KAch} . Это в свою очередь сокращает длительность потенциала действия в предсердиях (но не в желудочках) и эффективного рефрактерного периода и может вызвать ФП через механизм re-entry (Hashimoto и др., 2006г. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society* 54, 136-141). Было показано, что в тканях предсердий у людей с хронической ФП, а также у животных, подвергнутых сверхчастой электрической стимуляции предсердий (общепризнанная модель электрического ремоделирования и восприимчивости к ФП), нарушена регуляция I_{KAch} . В частности, канал является, как правило, конститутивно открытым, даже в отсутствие ацетилхолина (Cha и др., 2006г. *Circulation* 113, 1730-1737; Voigt и др., 2014г. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif) 70, 393-409). В данных исследованиях у пациентов и животных наблюдали, что ДПД/ЭРП в предсердиях является коротким.

[10] Таким образом, разработка блокаторов GIRK1/4 будет полезна для лечения различных типов сердечных заболеваний. Вследствие этих причин потребность в низкомолекулярных ингибиторах GIRK1/4 по-прежнему сохраняется.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[11] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

R¹ представляет собой (C₁-C₆)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -ОН, -C(O)NHR^a и 4-6-членного гетероцикла, необязательно содержащего один или несколько -ОН качестве заместителя;

A представляет собой -OR² или (C₁-C₆)алкил, необязательно содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -SO₂(C₁-C₄)алкил, -NHC(O)R^b и -C(O)NHR^c;

R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -NHC(O)R^d и -C(O)NHR^e, где (C₁-C₆)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, -ОН и -CN;

каждый R^a, R^b, R^c, R^d и R^e независимо выбран из H и (C₁-C₆)алкила, необязательно содержащего один или несколько -ОН в качестве заместителей; и

R³ представляет собой (C₁-C₄)алкил.

[12] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

[13] В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

[14] В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и один или несколько фармацевтических средств.

[15] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

[16] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбирают из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации,

первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство поддается лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4.

[17] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

[18] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе.

[19] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

[20] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для применения в лечении заболевания или расстройства.

[21] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства.

[22] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, в лечении заболевания или расстройства.

[23] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре A1-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации A-1 из примера 1.

На фигуре A1-2 показана термограмма модификации A-1 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре A1-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации A-1 из примера 1.

На фигуре A2-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации A-2 из примера 1.

На фигуре A2-2 показана термограмма модификации A-2 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре A2-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации A-2 из примера 1.

На фигуре А3-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-3 из примера 1.

На фигуре А3-2 показана термограмма модификации А-3 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре А3-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации А-3 из примера 1.

На фигуре А4-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-4 из примера 1.

На фигуре А4-2 показана термограмма модификации А-4 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре А4-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации А-4 из примера 1.

На фигуре А5-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-5 из примера 1.

На фигуре А5-2 показана термограмма модификации А-5 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре А5-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации А-5 из примера 1.

На фигуре А6-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-6 из примера 1.

На фигуре А7-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-7 из примера 1.

На фигуре А8-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-8 из примера 1.

На фигуре А9-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-9 из примера 1.

На фигуре А9-2 показана термограмма модификации А-9 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре А9-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации А-9 из примера 1.

На фигуре А10-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-10 из примера 1.

На фигуре А10-2 показана термограмма модификации А-10 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре А10-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации А-10 из примера 1.

На фигуре А11-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации А-11 из примера 1.

На фигуре А11-2 показана термограмма модификации А-11 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре A11-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации A-11 из примера 1.

На фигуре A12-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации A-12 из примера 1.

На фигуре A12-2 показана термограмма модификации A-12 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре A12-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации A-12 из примера 1.

На фигуре A13-1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма модификации A-13 из примера 1.

На фигуре A13-2 показана термограмма модификации A-13 из примера 1, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фигуре A13-3 показан результат термогравиметрического анализа модификации A-13 из примера 1.

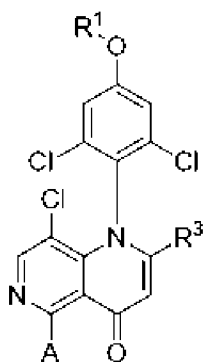
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[24] В некоторых аспектах настоящее изобретение предоставляет соединения нафтиридинона, содержащие заместители, и их фармацевтические составы. В частности, такие содержащие заместители соединения полезны в качестве ингибиторов рецептора GIRK1/4 и имеют хорошую пероральную биодоступность и, таким образом, их можно использовать для лечения или предотвращения заболевания или болезненного состояния.

[25] Подробно данное изобретение изложено ниже в сопроводительном описании. Хотя при практическом применении или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, в данном документе описаны только иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом обычной квалификации в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, в полном объеме включены в настоящий документ путем ссылки.

Соединения

[26] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и 4-6-членного гетероцикла, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ качестве заместителя;

A представляет собой $-OR^2$ или (C_1-C_6) алкил, необязательно содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-SO_2(C_1-C_4)$ алкил, $-NHC(O)R^b$ и $-C(O)NHR^c$;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)R^d$ и $-C(O)NHR^e$, где (C_1-C_6) алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, $-OH$ и $-CN$;

каждый R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ в качестве заместителей; и

R^3 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

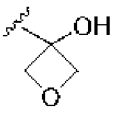
[27] Если не указано иное, термин «соединения по настоящему изобретению», «соединения данного изобретения», «соединение по настоящему изобретению» или «соединение данного изобретения» относится к самим соединениям формулы (I), а также к примерам соединений или их фармацевтически приемлемым солям, а также ко всем их стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, гидратам, сольватам, полиморфам, сокристаллам и меченым изотопами соединениям (включая дейтерий в качестве заместителя), а также образованным в соответствии со своей природой их фрагментам.

[28] В данном документе описаны разнообразные варианты осуществления данного изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут использоваться в комбинации с другими указанными признаками из других вариантов осуществления для получения дополнительных вариантов осуществления.


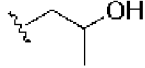
[29] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и содержащего не менее одного O 4-6-членного гетероцикла, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ качестве заместителя. В некоторых вариантах

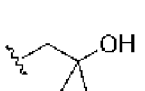
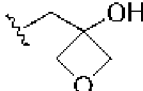
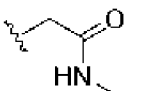
осуществления R^1 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и содержащего не менее одного O 4-6-членного гетероцикла, необязательно содержащего один $-OH$ качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и содержащего не менее одного O 4-членного гетероцикла, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ качестве заместителя. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и содержащего не менее одного O 4-членного гетероцикла, содержащего один $-OH$ качестве заместителя.


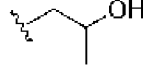

[30] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, -

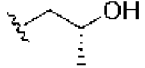

$C(O)NHCH_3$ и . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -


OH , $-C(O)NHCH_3$ и .

[31] В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из , ,

,  и . В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из

,  и . В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из

 и . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой

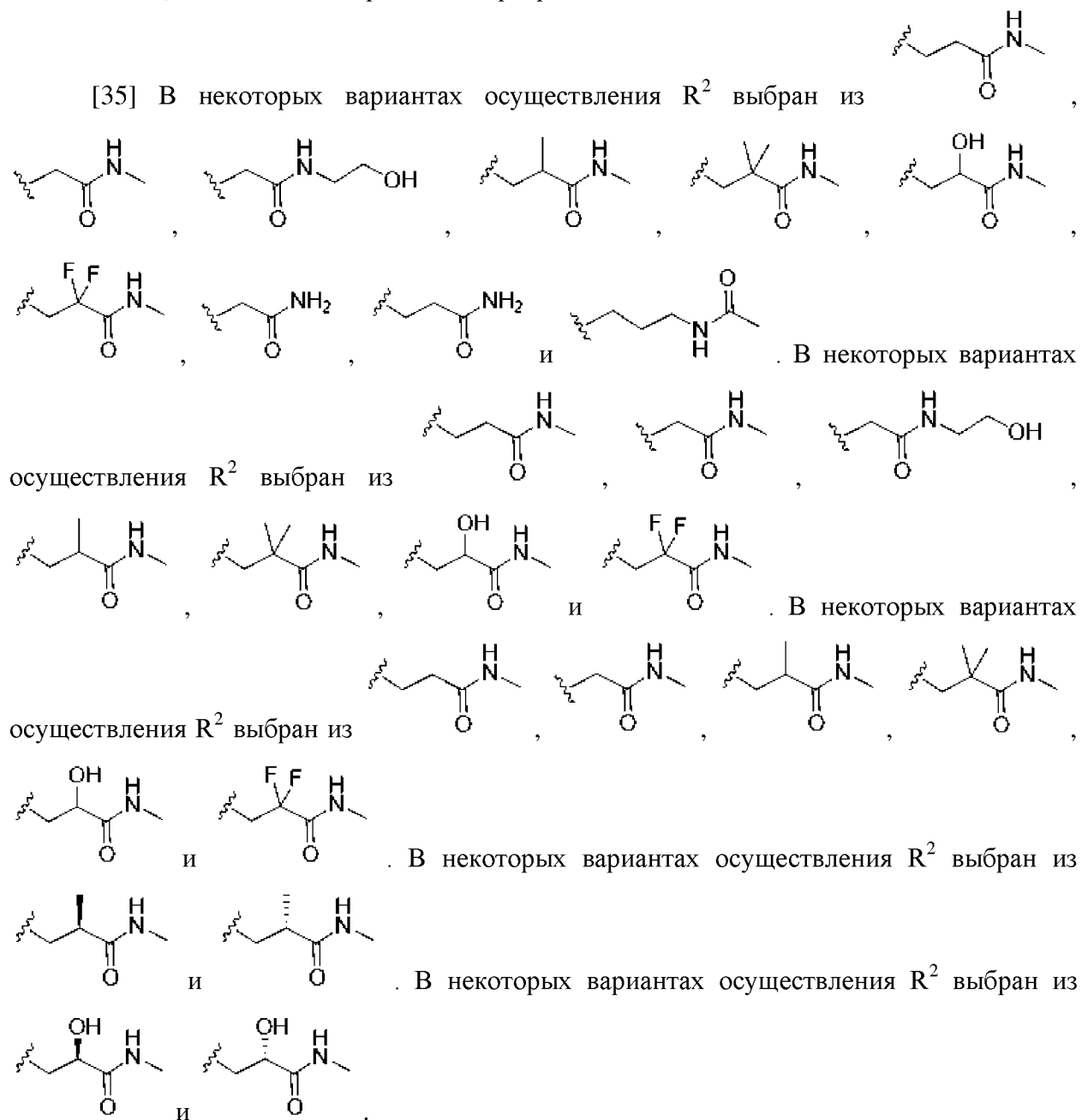
.

[32] В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из H и (C_1 - C_6)алкила.

[33] В некоторых вариантах осуществления A представляет собой $-OR^2$.

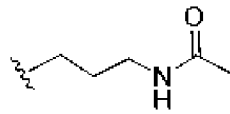
[34] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ и $-C(O)NH_2$, и где (C_1 - C_6)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, $-OH$ и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ и $-C(O)NH_2$, и где (C_1 - C_4)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо

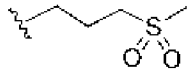
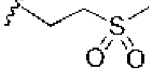
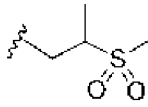
выбранных из галогена, -ОН и -СN. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH и -C(O)NH₂, и где (C_1 - C_4)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена или -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой (C_1 - C_4)алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, -C(O)NHCH₂CH₂OH и -C(O)NH₂, где (C_1 - C_4)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из фтора или -ОН.

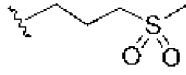
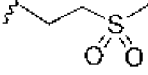
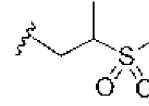


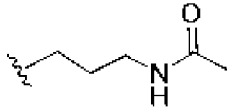
[36] В некоторых вариантах осуществления А представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -SO₂CH₃ и -NHC(O)CH₃. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой (C_1 -

C₄)алкил, необязательно содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из -SO₂CH₃ и -NHC(O)CH₃.

[37] В некоторых вариантах осуществления А выбран из ,

,  и . В некоторых вариантах осуществления А

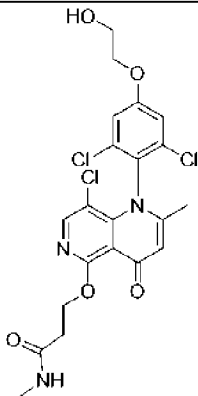
выбран из ,  и . В некоторых вариантах

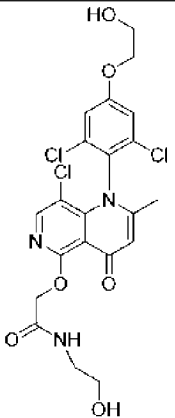
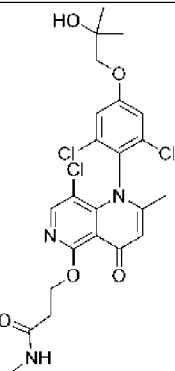
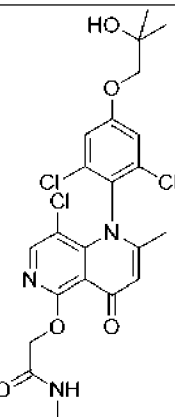
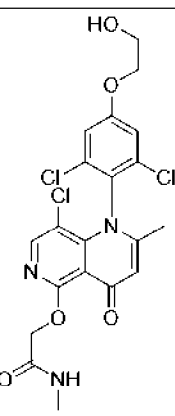
осуществления А представляет собой .

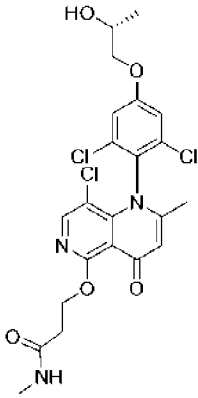
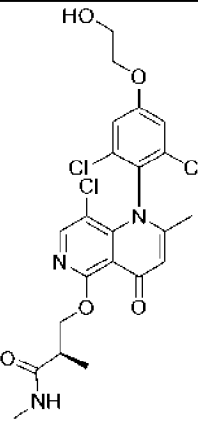
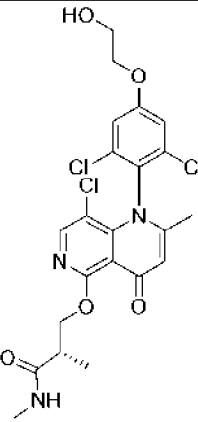
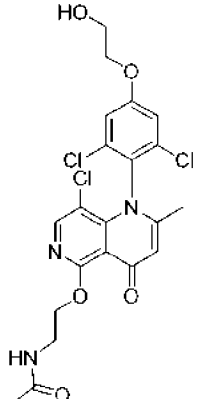
[38] В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из -CH₃ и -CH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой -CH₃.

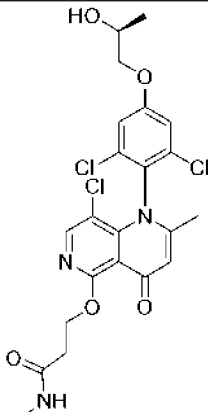
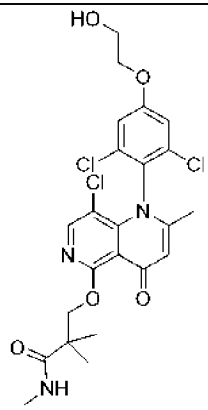
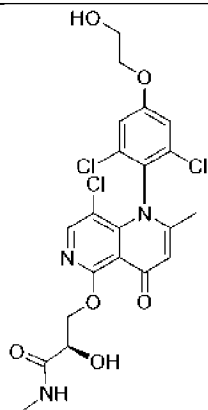
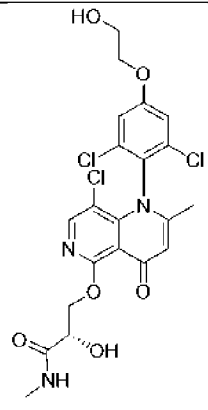
[39] В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из H и (C₁-C₆)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из H и (C₁-C₆)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^c выбран из H и (C₁-C₆)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^d выбран из H и (C₁-C₆)алкила. В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из H и (C₁-C₆)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^a выбран из H и (C₁-C₄)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^b выбран из H и (C₁-C₄)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^c выбран из H и (C₁-C₄)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^d выбран из H и (C₁-C₄)алкила. В некоторых вариантах осуществления R³ выбран из H и (C₁-C₄)алкила. В некоторых вариантах осуществления R^e выбран из H и (C₁-C₄)алкила, который необязательно содержит один или несколько -ОН в качестве заместителей.

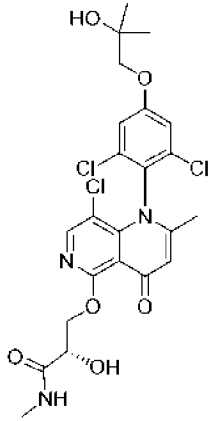
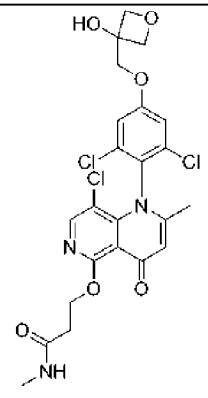
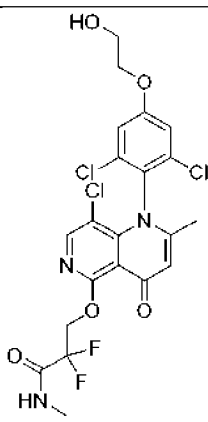
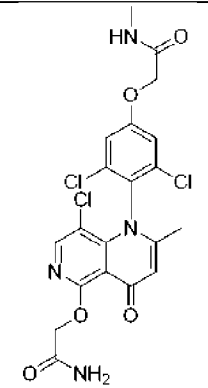
[40] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) согласно изобретению представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранную из группы, состоящей из:

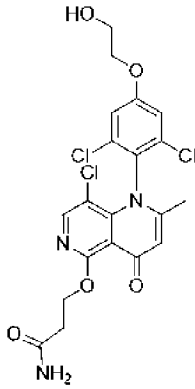
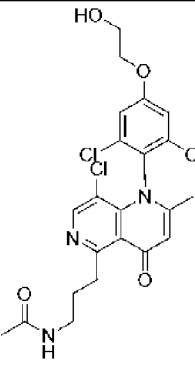
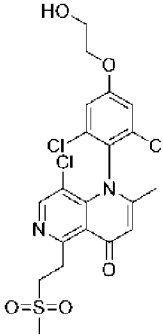
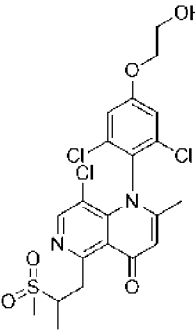
Соединение	Структура	Химическое название
C-1		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

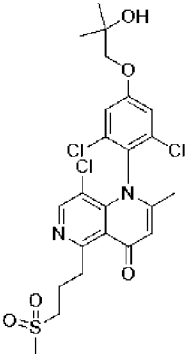
C-2		2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид
C-3		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид
C-4		2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид
C-5		2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид

C-6		(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанами́д
C-7		(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанами́д
C-8		(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанами́д
C-9		N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетами́д

C-10		(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид
C-11		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамид
C-12		(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид
C-13		(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид

C-14		(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид
C-15		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)метокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид
C-16		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид
C-17		2-(4-(5-(2-амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4Н)-ил)-3,5-дихлорфенокси)-N-метилацетамид

C-18		3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)пропанамид
C-19		N-(3-(8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамид
C-20		8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтилокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)этил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он
C-21		8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтоксифенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

C-22		8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он
------	---	--

[41] Используемые в данном документе термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения настоящего изобретения. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термин «фармацевтически приемлемые соли» означает соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп. Когда и основная группа, и кислотная группа присутствуют в одной и той же молекуле, соединения настоящего изобретения могут также образовывать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

[42] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

[43] Неорганические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

[44] Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

[45] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

[46] Неорганические основания, из которых можно получать такие соли, включают, например, соли аммония и металлов из I-XII групп периодической таблицы элементов Менделеева. В некоторых вариантах осуществления соли получают с участием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящими солями являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[47] Органические основания, с помощью которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные

ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

[48] В другом аспекте настоящего изобретения предложены соединения по настоящему изобретению в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, муцинат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

[49] Подразумевается, что любая формула, приведенная в данном документе, также представляет собой как немеченые изотопами формы, так и меченые изотопами формы соединений. Меченые изотопами соединения имеют структуры, представленные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые можно включать в состав соединений настоящего изобретения, включают, например, изотопы водорода.

[50] Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т.е. ^2H или D), может предоставлять определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или потребность в уменьшенной дозировке, или улучшение терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении настоящего изобретения. Концентрацию дейтерия можно выразить через коэффициент изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения» в данном контексте означает соотношение между содержанием изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении настоящего изобретения обозначен как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения по каждому обозначенному атому дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин «коэффициент изотопного обогащения» можно применять к любому изотопу

таким же образом, как это описано для дейтерия.

[51] Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в состав которых включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченые изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением ^{14}C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с применением ^2H или ^3H), методиках выявления или получения изображений, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно востребованным для исследований с применением ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопами соединения настоящего изобретения, как правило, можно получать с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и общих схемах синтеза, с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

[52] Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный ему) соединения(-ий) настоящего изобретения может присутствовать в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R*, *S*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут быть представлены, если это возможно, в *цис*- (*Z*)- или *транс*- (*E*)-форме.

[53] Соответственно, в данном контексте соединение настоящего изобретения может быть в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

[54] Любые полученные смеси стереоизомеров можно разделять, основываясь на физико-химических различиях составляющих компонентов, на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

[55] Любые полученные в результате рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных на основе оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом можно использовать фрагмент основания для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-*O*, *O'*-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения настоящего изобретения или рацемические промежуточные соединения также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

[56] Соединения (I) настоящего изобретения, включая их свободные формы, фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, можно при соответствующих условиях выделять в одной или нескольких кристаллических формах.

[57] Термин «кристаллическая форма» в данном контексте включает ссылку на безводные кристаллические формы, гидратированные кристаллические формы, сольватированные кристаллические формы и смеси кристаллических форм.

[58] В одном варианте осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) или ее фармацевтически приемлемой соли данного изобретения выбрана из его свободной формы, гидрата, сольвата, полиморфа и сокристалла.

[59] Термин «свободная форма», используемый в настоящем документе, относится к соединению формулы (I) как таковому, без образования соли или ассоциации с растворителем (например, сольватом).

[60] Термин «гидрат», используемый здесь, относится к кристаллической форме, содержащей одну или несколько молекул воды, расположенных регулярно в трехмерном пространстве. Он может включать нестехиометрические гидраты или стехиометрические гидраты, такие как полугидраты, моногидраты, дигидраты и тригидраты.

[61] Термин «сольват», используемый здесь, относится к кристаллической форме, содержащей одну или несколько молекул растворителя, отличных от воды, расположенных регулярно в трехмерном пространстве. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое число молекул растворителя.

[62] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по строению образовывать гидраты или сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями.

[63] Термин «полиморф» в данном контексте относится к кристаллическим формам, характеризующимся одинаковым химическим составом, но разными

пространственными положениями молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

[64] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли согласно изобретению, которые содержат группы, способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллические формы с веществами, подходящими для образования сокристаллов.

[65] Термины «со-кристаллический» и «со-кристалл» используются здесь взаимозаменяемо для обозначения сокристалла, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в настоящем документе, и вещество, подходящее для образования сокристалла.

[66] Эти сокристаллы можно получать из соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей с помощью известных процедур получения сокристаллов, таких как, например, измельчение, нагревание, совместное сублимирование, совместное плавление или контактирование в растворах соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей с веществом, подходящим для образования сокристалла, в условиях кристаллизации и выделения сокристаллов, образующихся таким образом. Подходящие вещества для образования сокристаллов включают вещества, описанные в WO 2004/078163.

[67] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к свободной кристаллической форме соединения формулы (I), как определено в данном документе.

[68] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к гидратированной кристаллической форме соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе. В одном аспекте этого варианта осуществления гидратированная кристаллическая форма соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено с данным документе, представляет собой полугидратную, моногидратную, дигидратную или тригидратную кристаллическую форму.

[69] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к гидратированной кристаллической форме соединения формулы (I), как определено в данном документе. В одном аспекте этого варианта осуществления гидратированная кристаллическая форма соединения формулы (I), как определено с данным документе, представляет собой полугидратную, моногидратную, дигидратную или тригидратную кристаллическую форму.

[70] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольватированной кристаллической форме соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

[71] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольватированной кристаллической форме соединения формулы (I), как определено в данном документе, с циклопентаном.

[72] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольватированной кристаллической форме соединения формулы (I), как определено в данном документе, с метанолом.

[73] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сольватированной кристаллической форме соединения формулы (I), как определено в данном документе, с пиридином.

[74] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к сокристаллу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

[75] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к сокристаллу, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и вещество для образования сокристаллов. Предпочтительное вещество для образования сокристаллов выбирают из группы, состоящей из фосфорной кислоты, бензойной кислоты, янтарной кислоты, сахарина и их солей.

[76] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и фосфорную кислоту.

[77] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и бензойную кислоту.

[78] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и янтарную кислоту.

[79] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен сокристалл, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и сахарин.

[80] Молярное соотношение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и вещества для образования сокристалла в сокристаллах согласно изобретению может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Например, подходящие молярные соотношения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и вещества для образования сокристалла в сокристаллах согласно изобретению составляют от 1:2 до 2:1, предпочтительно - от 1,5:1 до 1:1,5, более предпочтительно - от 1:1,1 до 1,1:1.

[81] В одном варианте осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению получена в практически чистом виде. В данном контексте «практически чистая» в отношении кристаллической формы означает соединение, имеющее чистоту выше 90% по массе, включая выше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99% по массе, а также включая содержащее примерно 100% по массе соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли в пересчете на массу соединения. Оставшийся материал содержит другую(-ие) форму(-ы) соединения формулы (I) и/или реакционные примеси и/или примеси, образующиеся при обработке, возникающие в результате его получения. Например, кристаллическая форма соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению может считаться практически чистой в том смысле, что она имеет чистоту выше 90% по массе по данным измерений с помощью средств, известных и общепринятых в данной области техники в данное время, где оставшееся менее 10% по массе материала содержат другую(-ие) форму(-ы) соединения формулы (I) и/или реакционные примеси и/или примеси, образующиеся при переработке.

[82] Конкретную кристаллическую форму соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли согласно изобретению можно назвать «кристаллической формой X», «формой X кристалла», «сокристаллической формой», «полиморфной формой X», «модификацией X», или «N_X», где «X» - это буквенное обозначение, присваиваемое этой конкретной кристаллической форме. Названия, используемые в настоящем документе для характеристики конкретной кристаллической формы, например, «A-1» и т.д., не должны рассматриваться как ограничивающие в отношении любого другого вещества, обладающего аналогичными или идентичными физическими и химическими признаками; напротив, эти обозначения являются всего лишь идентификаторами, которые должны интерпретироваться в соответствии с характеризующей их информацией, также представленной здесь.

[83] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, где кристаллическая форма выбрана из различных модификаций, подробно описанных в данном документе, предпочтительно из модификаций A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12 и A-13.

[84] Каждая модификация характеризуется своей картиной рентгеновской порошковой дифракции с пиками, которые в основном изображены на фигурах. Таким образом, предложена кристаллическая форма, выбранная из различных модификаций, подробно описанных в настоящем документе, отличающаяся тем, что эта указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанным на соответствующих фигурах.

[85] В дальнейших вариантах осуществления настоящего изобретения предложены любые из кристаллических форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в примерах, в виде специфической модификации, отличающиеся тем, что эта указанная кристаллическая форма имеет по меньшей мере одну из следующих характеристик:

(a) картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре, которая относится к данной конкретной модификации; и/или

(b) температуру плавления, как указано для каждой модификации в разделе «Примеры»; и/или

(с) термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, как указано для каждой модификации в разделе «Примеры».

[86] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена свободная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1), названная модификацией А-1, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре А1-1, или содержит четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19
7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

[87] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1), названная модификацией А-2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре А2-1, или содержит четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3

3	15,2	5,81	4
4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

[88] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1), названная модификацией А-3, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре А3-1, или содержит четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол	Величина d	Относительная интенсивность
	2θ	Å	
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33
7	25,9	3,44	20
8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

[89] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1), названная модификацией А-4, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре А4-1, или содержит четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол	Величина d	Относительная интенсивность
---	------	------------	-----------------------------

	2θ	Å	%
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19
7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

[90] В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложена гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1), названная модификацией А-5, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, по существу соответствующую показанной на фигуре А5-1, или содержит четыре или более значения 2θ (± 0,1 градуса), которые измерены с использованием излучения CuKα с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C, выбранные из значений 2θ, приведенных в следующей таблице:

№	Угол	Величина d	Относительная интенсивность
	2θ	Å	%
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14
3	14,9	5,96	21
4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84
8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

Фармацевтические составы

[91] В другом аспекте настоящего изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В дополнительном варианте осуществления состав содержит по меньшей мере два

фармацевтически приемлемых носителя, таких, как описаны в данном документе.

[92] В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное фармацевтически активное средство выбрано из антиаритмических средств I класса, антиаритмических средств II класса, антиаритмических средств III класса, антиаритмических средств IV класса, антиаритмических средств V класса, сердечных гликозидов и других лекарственных средств, влияющих на рефрактерность предсердий; модуляторов гемостаза, антитромботических средств; ингибиторов тромбина; ингибиторов фактора VIIa; антикоагулянтов, ингибиторов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина; антитромбоцитарных средств, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибиторов фосфодиэстеразы, гликопротеина IIb/IIIa, ингибиторов обратного захвата аденозина; средств против дислипидемии, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, других снижающих уровень холестерина средств; веществ, усиливающих выведение желчных кислот; ингибиторов абсорбции холестерина; ингибиторов транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР); ингибиторов транспортной системы желчных кислот в подвздошной кишке (ингибиторов IBAT); смол, связывающих желчные кислоты; никотиновой кислоты и ее аналогов; антиоксидантов; омега-3 жирных кислот; гипотензивных средств, в том числе антагонистов адренорецептора, бета-блокаторов, альфа-блокаторов, смешанных альфа-/бета-блокаторов; агонистов адренорецептора, альфа-2 агонистов; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов кальциевого канала; антагонистов рецептора ангиотензина II; антагонистов рецептора альдостерона; адренергических лекарственных средств центрального действия, центральных альфа-агонистов и диуретических средств; средств против ожирения, ингибиторов липазы поджелудочной железы, модуляторов микросомального транспортного белка (МТР), ингибиторов диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT), антагонистов каннабиноидного рецептора (СВ1); инсулина и аналогов инсулина; средств, повышающих секрецию инсулина; средств, которые улучшают действие инкретина, ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-4), агонистов глюкагоноподобного пептида-I (GLP-1); инсулин-сенсбилизирующих средств, агонистов гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), средств, которые модулируют баланс глюкозы в печени, ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторов гликогенфосфорилазы, ингибиторов киназы гликогенсинтазы, активаторов глюкокиназы; средств, предназначенных для уменьшения/замедления абсорбции глюкозы в кишечнике, ингибиторов альфа-глюкозидазы; средств, которые являются антагонистами по отношению к действию глюкагона или уменьшают его секрецию, аналогов амилина; средств, которые предупреждают повторную абсорбцию глюкозы в почках, и ингибиторов натрий-зависимого транспортера глюкозы 2 (SGLT-2) и их комбинаций.

[93] Фармацевтический состав можно составлять для конкретных путей введения,

таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, вливания, трансдермального или местного введения) и ректального введения. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические составы настоящего изобретения можно составлять в твердой форме (включая, без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники. Как правило, фармацевтические составы представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих веществ, например, диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; в случае таблеток также
- c) связующих, например силиката алюминия магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия и/или поливинилпирролидона; и необязательно
- d) разрыхлителей, например, крахмалов, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и
- e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

[94] Жидкие составы, особенно составы для инъекций, можно, например, получать путем растворения, диспергирования и т.п. Например, раскрываемое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., получая таким образом изотонический раствор или суспензию для инъекций. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, можно использовать для растворения раскрываемых соединений.

[95] Раскрываемые соединения также можно составлять в рецептуры для суппозитория, которые можно получать из жирных эмульсий или суспензий, используя полиалкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[96] Парентеральное инъекционное введение обычно используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и вливаний. Препараты для инъекций можно получать в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

[97] Составы можно получать в соответствии с общепринятыми способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и фармацевтические составы настоящего изобретения могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20%

раскрываемого соединения по весу или объему.

[98] Схему дозировки с использованием раскрытого соединения выбирают на основании различных факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функциональное состояние почек и печени пациента и конкретное используемое раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

[99] Фармацевтический состав или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена, например, в виде стандартной дозы, содержащей примерно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом примерно 50-70 кг. В одном варианте осуществления состав имеет форму таблетки, которая может быть делимой. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтического состава или его комбинаций зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или болезни, подлежащих лечению, или их тяжести.

Способы применения

[100] В еще одном аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[101] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, где заболевание или расстройство выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

[102] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[103] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы

(I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

[104] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или к фармацевтическому составу, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4.

[105] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли или к фармацевтическому составу, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении, профилактике, подавлении, или устранении заболевания или расстройства, где заболевание или расстройство выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

[106] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или к фармацевтическому составу, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

[107] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4.

[108] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель в лечении заболевания или расстройства, где заболевание или расстройство выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

[109] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава, содержащего соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

[110] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, выбирают из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

[111] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбирают из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

[112] Раскрываемые в данном изобретении соединения можно вводить в количествах, эффективных для лечения или предотвращения расстройства и/или предотвращения его развития у субъектов.

[113] В некоторых вариантах осуществления введение соединения осуществляют перорально.

Комбинированная терапия

[114] Соединения данного изобретения можно вводить в терапевтически эффективных количествах при комбинированной терапии с одним или несколькими фармацевтически активными средствами (фармацевтические комбинации) или методами воздействия, например, немедикаментозным лечением. Например, могут возникать синергетические эффекты с другими сердечно-сосудистыми средствами, антигипертензивными средствами, средствами, расширяющими коронарные сосуды, и мочегонными веществами. Если соединения настоящего изобретения вводят в сочетании с другими видами лечения, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут изменяться в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению и т.д.

[115] Соединения настоящего изобретения можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими фармацевтически активными средствами, либо до, либо после них. Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно от других средств тем же или другим путем введения или вместе с ними в одной фармацевтическом составе. Фармацевтически активное средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которое имеет терапевтическое действие или усиливает терапевтическое действие при введении

пациенту в сочетании с соединением настоящего изобретения.

[116] В одном варианте осуществления изобретения предложен продукт, содержащий соединение настоящего изобретения и по меньшей мере одно другое фармацевтически активное средство, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4. Продукты, предлагаемые в качестве комбинированного препарата, включают состав, содержащий соединение настоящего изобретения и другое фармацевтически активное средство (средства) вместе в одном фармацевтическом составе, как описано в данном документе, или соединение настоящего изобретения и другое фармацевтически активное соединение (соединения) в отдельной форме, например, в виде набора.

[117] В другом аспекте изобретение включает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в комбинированной терапии.

[118] Другой аспект изобретения направлен на фармацевтические составы, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый носитель и один или несколько фармацевтически активных средств. Фармацевтический приемлемый носитель может дополнительно включать в себя формообразующее, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[119] Комбинированная терапия включает в себя введение соединений объекта данного изобретения в дальнейшей комбинации с другими биологически активными ингредиентами. Например, соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с другими фармацевтически активными средствами, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений данного изобретения. Соединения настоящего изобретения можно вводить одновременно (в виде единого препарата или отдельного препарата) или последовательно с терапией другим лекарственным средством или методом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

[120] Примеры дополнительных фармацевтически активных средств, которые можно применять в сочетании с соединениями данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, любое другое антиаритмическое средство, такое как антиаритмическое средство I класса (например, хинидин, лидокаин и пропafenон), антиаритмическое средство II класса (например, пропранолол), антиаритмическое средство III класса (например, соталол, дофетилид, амиодарон, дронедазон, будиодарон, азимилид и ибутилид), антиаритмическое средство IV класса (например, дилтиазем и верапамил), антиаритмическое средство V класса (например, аденозин), сердечные гликозиды (например, дигиталис и убаин) и другие лекарственные средства, влияющие на рефрактерность предсердий (например, блокаторы $I_{Na, Late}$, описанные, например, в WO 2013/112932); модуляторы гемостаза, в том числе антитромботические средства, такие как

активаторы фибринолиза; ингибиторы тромбина; ингибиторы фактора VIIa; антикоагулянты, такие как антагонисты витамина К (например, варфарин), гепарин и его низкомолекулярные аналоги (например, далтепарин), ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан и аписабан) и прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан); антитромбоцитарные средства, такие как ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин и другие НСПВП), ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (АДФ) (например, клопидогрель), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, тирофибан) и ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамо́л); средства против дислипидемии, такие как ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статины) и другие снижающие уровень холестерина средства; агонисты PPARα (фибраты, например, гемфиброзил и фенофибрат); вещества, усиливающие выведение желчных кислот (например, колестирамин); ингибиторы абсорбции холестерина (например, растительные стерины (т.е. фитостерины), синтетические ингибиторы); ингибиторы транспортного белка холестеринных эфиров (СЕТР); ингибиторы транспортной системы желчных кислот в подвздошной кишке (ингибиторы IBAT); смолы, связывающие желчные кислоты; никотиновую кислоту (ниацин) и ее аналоги; антиоксиданты и омега-3 жирные кислоты; гипотензивные средства, в том числе антагонисты адренорецептора, такие как бета-блокаторы (например, атенолол), альфа-блокаторы (например, доксазосин) и смешанные альфа-/бета-блокаторы (например, лабеталол); антагонисты адренорецептора, в том числе альфа-2 агонистов (например, клонидин); ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (например, лизиноприл), блокаторы кальциевого канала, такие как дигидропиридины (например, нифедипин), фенилалкиламины (например, верапамил) и бензотиазепины (например, дилтиазем); антагонисты рецептора ангиотензина II (например, лозартан); антагонисты рецептора альдостерона (например, эплеренон); адренергические лекарственные средства центрального действия, такие как центральные альфа-агонисты (например, клонидин); и диуретические средства (например, фуросемид); средства против ожирения, такие как препарат для подавления аппетита (например, эфедрин), в том числе норадренергические средства (например, фентермин) и серотонинергические средства (например, сибутрамин), ингибиторы липазы поджелудочной железы (например, орлистат), модуляторы микросомального транспортного белка (МТР), ингибиторы диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT) и антагонисты каннабиноидного рецептора (СВ1) (например, римонабант); инсулин и аналоги инсулина; средства, повышающие секрецию инсулина, в том числе сульфонилмочевины (например, глипизид) и прандиальные регуляторы глюкозы (иногда называемые «повышающие секрецию средства кратковременного действия»), такие как меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид); средств, которые улучшают действие инкретина, например, ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP-4) (например, вилдаглиптин, ситаглиптин, LAF237, МК-431) и агонисты глюкагоноподобного пептида-I (GLP-1) (например, эксенатид); инсулин-сенситизирующие средства, в том числе агонисты гамма-рецептора, активируемого

пролифератором пероксисом (PPAR γ), такие как тиазолидиндионы (например, пиоглитазон и розиглитазон) и средства с любой комбинацией активности в отношении PPAR-альфа, -гамма и -дельта; средства, которые модулируют баланс глюкозы в печени, например, бигуанидины (например, метформин), ингибиторы фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы киназы гликогенсинтазы и активаторы глюкокиназы; средства, предназначенные для уменьшения/замедления абсорбции глюкозы в кишечнике, такие как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитол и акарбоза); средства, которые являются антагонистами действия глюкагона или уменьшают его секрецию, такие как аналоги амилина (например, прамлинтид); средства, которые предупреждают повторную абсорбцию глюкозы в почках, такие как ингибиторы натрий-зависимого транспортера глюкозы 2 (SGLT-2).

[121] Термин «ингибитор редуктазы HMG-Co-A» (также называемый ингибиторами бета-гидрокси-бета-метилглутарил-кофермента-A редуктазы) включает активные субстанции, которые можно применять для снижения уровней липидов, в том числе холестерина, в крови. Примеры включают аторвастатин, церивастатин, компактин, дальвастатин, дигидрокомпактин, флуиндостатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, мевастатин, правастатин, ривастатин, симвастатин и велостатин или их фармацевтически приемлемые соли.

[122] Термин «ингибитор АПФ» (также известный как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) включает молекулы, которые прерывают ферментативное расщепление ангиотензина I до ангиотензина II. Данные соединения можно применять для регуляции артериального давления и для лечения застойной сердечной недостаточности. Примеры включают алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, энаприлат, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, мовелтоприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл и трандолаприл или их фармацевтически приемлемые соли.

[123] Под антагонистом рецептора ангиотензина II или его фармацевтически приемлемой солью понимают активный ингредиент, который связывается с рецептором ангиотензина II AT₁-подтипа, но не приводит к активации рецептора. В результате ингибирования рецептора AT₁ данные антагонисты могут, например, использоваться в качестве антигипертензивного средства или для лечения застойной сердечной недостаточности.

[124] Термин «диуретик» включает производные тиазида (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, метилхлортиазид и хлорталидон).

[125] DPP-IV отвечает за инактивацию GLP-1. Более конкретно, DPP-IV образует антагонист рецептора GLP-1 и тем самым сокращает физиологический ответ на GLP-1. GLP-1 является основным стимулятором секреции инсулина в поджелудочной железе и обладает непосредственным положительным действием на утилизацию глюкозы. Ингибитор DPP-IV может быть пептидом или, предпочтительно, может отличаться от пептида. Ингибиторы DPP-IV включают, но не ограничиваются ими, ситаглиптин,

линаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин. Ингибиторы DPP-IV, также обобщенно и по отдельности раскрыты, например, в WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241 и WO 95/15309, в каждом случае, в частности, в относящейся к соединению формуле изобретения и конечных продуктах рабочих примеров, и, таким образом, конечные продукты объекта изобретения, фармацевтические препараты и формула изобретения настоящим включены в настоящую заявку путем ссылки на эти публикации. Предпочтительными являются такие соединения, которые конкретно раскрыты в примере 3 WO 98/19998 и примере 1 WO 00/34241, соответственно.

[126] GLP-1 представляет собой инсулинотропный белок, который описан, например, в W.E. Schmidt и др. в *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 и в US 5705483. Термин «агонисты GLP-1» включает варианты и аналоги GLP-1(7-36)NH₂, которые раскрыты, в частности, в US 5120712, US 5118666, US 5512549, WO 91/11457 и С. Orskov и др в J. Biol. Chem. 264 (1989г.) 12826. Дополнительные примеры включают GLP-1(7-37), при этом в данном соединении амидная функциональная группа на карбокси-конце Arg³⁶ заменена на Gly, занимающий 37-е положение в молекуле GLP-1(7-36)NH₂, и его варианты и аналоги, в том числе GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), ацетил-LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) и, в частности, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) и 4-имидазопропионил-GLP-1. Агонисты рецепторов GLP-1 включают, но не ограничиваются ими, семаглутид, экзенатид и лираглутид.

[127] Под ингибитором альдостеронсинтазы или его фармацевтически приемлемой солью подразумевают активную субстанцию, которая обладает способностью подавлять продуцирование альдостерона. Альдостерон-синтаза (CYP11B2) - это фермент митохондриального цитохрома P450, катализирующий последнюю стадию выработки альдостерона в коре надпочечников, т.е. превращение 11-дезоксикортикостерона в альдостерон. Известно, что подавление выработки альдостерона с помощью так называемых ингибиторов альдостеронсинтазы является успешным вариантом лечения гипокалиемии, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий или почечной недостаточности. Специалисты в данной области техники могут легко определить такое подавляющее альдостерон-синтазу действие, используя стандартные методы анализа (например, US 2007/0049616).

[128] Класс ингибиторов альдостеронсинтазы включает как стероидные, так и нестероидные ингибиторы альдостеронсинтазы, при этом последние являются наиболее предпочтительными.

[129] Класс ингибиторов альдостеронсинтазы включает соединения с отличающимися структурными характеристиками. Например, можно упомянуть соединения, которые выбраны из группы, состоящей из нестероидных ингибиторов ароматазы, представляющих собой анастрозол, фадрозол (в том числе его (+)-энантиомер), а также стероидного ингибитора ароматазы, представляющего собой эксеместан, или, где это применимо в каждом случае - их фармацевтически приемлемые соли.

[130] Наиболее предпочтительным нестероидным ингибитором альдостерон-синтазы является (+)-энантиомер гидрохлорида фадрозола.

[131] Предпочтительным стероидным антагонистом альдостерона является эплеренон или спиронолактон; или, где это целесообразно в каждом конкретном случае - их фармацевтически приемлемые соли.

[132] Ингибиторы альдостерон-синтазы, полезные для указанной комбинации, представляют собой соединения и аналоги, которые в общем виде и по отдельности раскрыты, например, в US 2007/0049616, в частности, в относящейся к соединению формуле изобретения и конечных продуктах рабочих примеров, и, таким образом, конечные продукты объекта изобретения, фармацевтические препараты и формула изобретения настоящим включены в настоящую заявку путем ссылки на эту публикацию.

[133] Термин ингибиторы альдостерон-синтазы также включает соединения и аналоги, раскрытые в WO 2008/076860, WO 2008/076336, WO 2008/076862, WO 2008/027284, WO 2004/046145, WO 2004/014914, WO 2001/076574.

[134] Кроме того, ингибиторы альдостерон-синтазы также включают соединения и аналоги, раскрытые в патентных заявках США US 2007/0225232, US 2007/0208035, US 2008/0318978, US 2008/0076794, US 2009/0012068, US 2009/0048241 и в РСТ заявках WO 2006/005726, WO 2006/128853, WO 2006/128851, WO 2006/128852, WO 2007/065942, WO 2007/116099, WO 2007/116908, WO 2008/119744 и в европейской патентной заявке EP 1886695.

[135] Термин «ингибитор СЕТР» относится к соединению, которое подавляет опосредованный транспортным белком холестерина эфиров (СЕТР) транспорт различных холестерина эфиров и триглицеридов из ЛПВП в ЛПНП и ЛПОНП. Специалисты в данной области техники могут легко определить такое подавляющее СЕТР действие, используя стандартные методы анализа (например, патент США № 6140343). Примеры включают соединения, раскрытые в патенте США № 6140343 и патенте США № 6197786 (например, этиловый эфир [2R,4S]4-[(3,5-бис-трифторметил-бензил)-метоксикарбонил-амино]-2-этил-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-карбоновой кислоты (торцетрапид)); соединения, раскрытые в патенте США № 6723752 (например, (2R)-3-[[3-(4-хлор-3-этил-фенокси)-фенил]-[[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)-фенил]-метил]-амино]-1,1,1-трифтор-2-пропанол); соединения, раскрытые в патентной заявке США № 10/807838; производные полипептида, раскрытые в патенте США № 5512548; производные розенонолактона и фосфат-содержащие аналоги холестерина эфиров, раскрытые в *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996) и *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996) соответственно. Кроме того, ингибиторы СЕТР также включают те, которые раскрыты в WO 2000/017165, WO 2005/095409 и WO 2005/097806.

[136] В другом варианте осуществления другое терапевтическое средство выбрано из любого другого антиаритмического средства, такого как антиаритмическое средство I класса (например, хинидин, лидокаин и пропafenон), антиаритмическое средство II класса (например, пропранолол), антиаритмическое средство III класса (например,

соталол, дофетилид, амиодарон, дронедазон, будиодарон, азимилид и ибутилид), антиаритмическое средство IV класса (например, дилтиазем и верапамил), антиаритмическое средство V класса (например, аденозин), сердечные гликозиды (например, дигиталис и убаин) и другие лекарственные средства, влияющие на рефрактерность предсердий (например, блокаторы $I_{Na, Late}$, такие, как описаны в WO2013/112932).

[137] «Комбинированная терапия» охватывает введение таких терапевтических средств последовательно, где каждое терапевтическое средство вводят в разное время и в любом порядке, или с чередованием и в любом порядке, а также введение таких терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств практически одновременно. Практически одновременное введение можно осуществлять, например, путем введения субъекту одной капсулы, содержащей фиксированное значение каждого терапевтического средства, или нескольких отдельных капсул для каждого терапевтического средства. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим путем, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямую абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, выбранное первое терапевтическое средство из комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, в то время как другие терапевтические средства из комбинации можно вводить перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства можно вводить перорально или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Последовательность, в которой вводят терапевтические средства, не является критически важной.

Способы получения соединений формулы (I)

[138] Соединения формулы (I) настоящего изобретения можно получать различными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

[139] Соединения формулы (I) можно получать способами, известными в области органического синтеза, как это частично изложено в следующих схемах синтеза. Подразумевается, что в описанных ниже схемах при необходимости применяются защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химическим строением. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene и P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», Third edition, Wiley, New York 1999г.). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением методов, очевидных для специалистов в данной области техники. Процессы отбора, а также условия проведения реакций и порядок их выполнения должны соответствовать цели получения соединений формулы (I).

[140] Специалисты в данной области техники смогут определить наличие

стереоцентра в соединениях формулы (I). Соответственно, в настоящее изобретение включены оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе) и также включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, оно может быть получено путем стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым подходящим способом, известным из уровня техники. См., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994г.).

[141] Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

Определения

[142] Термины, которым не дано определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области техники в свете учения изобретения и на основании контекста. Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения, если не указано иное, и где это применимо, термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число, и наоборот.

[143] Следует отметить, что используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «фармацевтический состав» включает ссылку на один или несколько фармацевтических составов и так далее.

[144] Термин «ацил», используемый в настоящем документе, относится к группе, представленной общей формулой гидроксикарбилC(O)-, предпочтительно - алкилC(O)-.

[145] Термин «ацилокси», используемый в настоящем документе, относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно - алкилC(O)O-.

[146] Термин «алкенил» в данном контексте относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и предназначен для включения как «незамещенных алкенилов», так и «замещенных алкенилов», последний из которых относится к алкенильным молекулам, содержащим заместители, которые заменяют водород на одном или нескольких углеродах алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или нескольких углеродах, которые участвуют или не участвуют в одной или нескольких двойных связях. Кроме того, такие заместители включают все те, которые рассматриваются для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением тех случаев, при которых нарушается стабильность. Например, рассматривается замена алкенильных групп одной или несколькими алкильными,

карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами. Примеры алкенильных групп включают этил, пропенил, *n*-бутенил, изо-бутенил, пентенил или гексенил.

[147] Термин «алкокси-группа» в данном контексте относится к алкильной группе, предпочтительно к низкомолекулярной алкильной группе, содержащей присоединенный к ней кислород, например, -O(алкил). Примеры алкокси-групп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси- и трет-бутокси-группы. Примеры замещенных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, -OCF₃ и т.п.

[148] «Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной полностью насыщенной цепью. Как правило, алкильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода, предпочтительно - от 1 до примерно 10, если не указано иное. Примерами алкильных групп с прямой и разветвленной цепями являются метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа с прямой или разветвленной цепью C₁-C₆ также упоминается как «низкомолекулярная алкильная» группа.

[149] Термин «алкинил» в данном контексте относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изо-бутинил, пентинил или гексинил.

[150] Термин «арил» в данном контексте включает замещенные или незамещенные однокольцевые ароматические группы, в которых каждый атом кольца является углеродом. Предпочтительное кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительным является 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец, в которых по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталиенил, тетрагидробензоаннулиенил и т.п.

[151] Термин «C_{x-y}» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси-группа, алкил, алкенил, алкинил или алкокси-группа предназначены охватывать группы, которые содержат от *x* до *y* атомов углерода в цепи. Например, термин «C_{x-y}-алкил» относится к насыщенным углеводородным группам, содержащим или не содержащим заместители, включая прямолинейные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от *x* до *y* атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C₀алкил обозначает водород, если группа находится в терминальном положении, или связь, если находится внутри. Термины «C_{2-y}-алкенил» и «C_{2-y}-алкинил» относятся к ненасыщенным алифатическим группам, содержащим или не содержащим заместители,

аналогичным алкилам по длине и возможно содержащимся заместителям, описанным в настоящем документе, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

[152] Термины «карбоцикл» и «карбоциклический» в данном контексте относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца является углеродом. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как кольцевые циклоалканы, в которых насыщены все атомы углерода, так и кольцевые циклоалкены, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь. «Карбоцикл» включает 5-7-членные моноциклические и 8-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает в себя бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атома являются общими для обоих колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоциклов. Примерами «карбоциклов» являются циклопентан, циклогексан, бицикло[2,2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4,1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут содержать заместители в любой одной или нескольких позициях, где есть связь с атомом водорода.

[153] «Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который полностью насыщен. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до примерно 10 атомов углерода, более типично - от 3 до 8 атомов углерода, если не определено иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает в себя бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атома являются общими для обоих колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец.

[154] Термин «галоген» в данном контексте означает галоген и включает атомы хлора, фтора, брома и йода.

[155] Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил», используемые в настоящем документе, относятся к алкильной группе, содержащей заместитель - гетарильную группу.

[156] Термин «гетероалкил» в данном контексте относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере к одному гетероатому, где два гетероатома не являются соседними атомами.

[157] Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические одиночные кольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно - 5-6-членные кольца, в кольцевые структуры которых включен по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно - от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно - один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец, в которых по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, но ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиридил-N-оксид, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, пиразоло[3,4-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, тиено[2,3-с]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразол[1,5-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-а]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-а]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1Δ2-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-с]пиридинил, фуро[2,3-с]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бенз[с][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2Н-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-

дигидробензофуран, индолин, индолил и дигидробензоксанил.

[158] Термин «гетероатом» в данном контексте означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

[159] Термины «гетероцикл», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к неароматическим кольцевым структурам, содержащим или не содержащим заместители, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно - 3-7-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно - от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно - один или два гетероатома. Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более углерода являются общими для двух соседних колец, в которых по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, другие циклические кольца, например, могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Гетероциклические группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п. Гетероциклические группы также могут содержать оксо-группы в качестве заместителей. Например, «гетероцикл» охватывает как пирролидин, так и пирролидинон.

[160] «Галогеналкил» в данном контексте относится к алкильной группе, содержащей один или несколько атомов галогена в качестве заместителей. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д.

[161] В данном контексте термин «оксо-группа» относится к карбонильной группе. Если оксо-заместитель встречается в другой насыщенной группе, такой как циклоалкильная группа с заместителем оксо-группой (например, 3-оксоциклобутил), то такая замещенная группа все еще будет насыщенной группой. Если группа упоминается как содержащая заместитель «оксо»-группу, то это может означать, что карбонильный фрагмент (то есть $-C(=O)-$) заменяет метиленовое звено (то есть $-CH_2-$).

[162] Термин «необязательно содержащий заместители» означает, что данный химический фрагмент (например, группа 1 алкила) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно содержит заместители, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, чистый углеводород). В альтернативном случае, одна и та же алкильная группа, необязательно содержащая заместители, может содержать заместители, отличающиеся от водорода, причем заместители определены в данном документе. «Необязательно содержащий заместители» в данном контексте также относится к замещенным или незамещенным, значение которых описано ниже.

[163] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или несколько подходящих заместителей, в которых заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях.

Например арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому арила через связь или путем конденсации с арилом через два или более общих атома.

[164] Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не содержит заместителей.

[165] «Пациент» или «субъект» - это млекопитающее, например, человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или нечеловеческие приматы, такие как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус. В некоторых вариантах осуществления субъект является приматом. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

[166] Термины «фармацевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означают количество соединения согласно изобретению, которое при введении нуждающемуся в этом пациенту достаточно для лечения заболеваний, болезненных состояний или расстройств, для которых применимы данные соединения. Такое количество будет достаточным, чтобы вызвать в ткани, системе или у пациента биологический или медицинский ответ, который стремится получить исследователь или лечащий врач. Количество соединения по настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как само соединение и его биологическая активность, состав, используемый для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации с соединениями настоящего изобретения или одновременно с ними, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Такое терапевтически эффективное количество может быть определено обычным специалистом в данной области техники на основании их собственных знаний, предшествующего уровня техники и настоящего изобретения.

[167] В данном контексте термин «фармацевтический состав» относится к соединению данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, пригодной для перорального или парентерального введения.

[168] «Среда-носитель» или «носитель» охватывает носители, формообразующие и разбавители и означает материал, состав или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, формообразующее, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[169] «Комбинация» относится либо к фиксированной комбинации в одной стандартной лекарственной форме, либо к комбинированному введению, где соединение

по настоящему изобретению и по меньшей мере один партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, как объяснено ниже, также называемое «терапевтическим средством» или «совместно применяемым средством») можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности в продолжение временных интервалов, особенно если эти временные интервалы позволяют партнерам по комбинации оказывать благотворное влияние вследствие совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения кооперативный, например синергический, эффект и/или совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие или любую их комбинацию, получаемые от комбинации терапевтических средств. В одном варианте осуществления введение таких терапевтических средств в комбинации осуществляют в течение определенного периода времени (например, минут, часов, дней или недель в зависимости от выбранной комбинации).

[170] Отдельные компоненты могут быть упакованы в наборе или отдельно друг от друга. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) перед введением можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы. Термины «совместное введение» или «комбинированное введение» или аналогичные термины, используемые в настоящем документе, предназначены охватывать введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в нем (например, пациенту), и предназначены включать схемы лечения, в которых средства необязательно вводят одним и тем же путем введения или одновременно.

[171] Термин «фармацевтическая комбинация», используемый в настоящем документе, означает продукт, который получен в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин «фиксированная комбинация» означает, что терапевтические средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде одного объекта или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что терапевтические средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводят пациенту в виде отдельных объектов совместно, одновременно или последовательно без каких-либо конкретных временных ограничений; при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например, при введении трех или более терапевтических средств.

[172] Субъект «нуждается» в лечении, если от такого лечения данный субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

[173] Используемые в данном документе термины «подавлять», «подавление» или «подавляющий» относятся к снижению выраженности или супрессии данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или к значительному снижению исходного уровня активности биологической активности или процесса.

[174] Используемые в данном документе термины «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» любого заболевания или нарушения означают облегчение или снижение тяжести заболевания или нарушения (т.е. замедление или приостановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчение или снижение тяжести по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированных с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

[175] Используемые в данном документе термины «предупреждать», «осуществление предупреждения» или «предупреждение» любого заболевания или нарушения относятся к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

[176] «Фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или состав должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами в рецептуре, и/или с млекопитающим, подвергаемому лечению с их применением.

[177] «Нарушение» означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

[178] «Вводить», «осуществление введения» или «введение» означают либо непосредственное введение раскрываемого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрываемого соединения или состава субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или состава субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[179] «Соединения настоящего изобретения», «соединения формулы (I)», «соединения данного изобретения» и эквивалентные выражения (если конкретно не указано иное) относятся к соединениям формул (I) и (Ia), как описано в данном документе, включая соли, особенно их фармацевтически приемлемые соли, где контекст позволяет это, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и меченым изотопами соединениям (включая замещения дейтерием («D»)).

[180] В конкретном варианте осуществления термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах 20%, предпочтительно - в пределах 10%, и более предпочтительно - в пределах 5% от заданного значения или диапазона.

[181] В данном контексте «расстройства или заболевания, поддающиеся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4» и «расстройства, поддающиеся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4» и подобные термины включают, но не ограничиваются ими, сердечную аритмию, фибрилляцию предсердий, брадиаритмию, брадикардию, блокаду сердца, синдром слабости синусового узла, парасимпатическую гиперактивацию, первичный гиперальдостеронизм, гипотонию и вазовагальный обморок.

ПРИМЕРЫ

[182] Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны толковаться как ограничивающие объем настоящего изобретения или его сущности конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что таким образом они не предусматривают никаких ограничений объема изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к разнообразным другим вариантам осуществления, их модификациям и эквивалентам, которые могут предложить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[183] Соединения настоящего изобретения можно получать способами, известными в области органического синтеза. Подразумевается, что во всех способах при необходимости можно использовать защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Green и P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением методов, очевидных для специалистов в данной области техники.

[184] Если не указано иное, реагенты и растворители использовались в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. ЯМР спектры приведены в ppm (м.д.) (δ), а константы взаимодействия, J , приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) использовал в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в ppm (м.д.) относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2-5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Масс-спектры (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией) регистрировали с использованием Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометра Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой соотношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если регистрацию не осуществляли иным образом. Химические названия получали, используя ChemBioDraw Ultra v14 от CambridgeSoft.

[185] Значения температуры приведены в градусах Цельсия. В настоящем документе, если не указано иное, термин «комнатная температура» или «температура окружающей среды» означает температуру от 15 градусов по Цельсию до 30 градусов по Цельсию, например от 20 градусов по Цельсию до 30 градусов по Цельсию, например от 20 градусов по Цельсию до 25 градусов по Цельсию. Если не указано иное, все выпаривания выполняют при пониженном давлении, как правило, от 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и

исходных материалов подтверждали с помощью стандартных аналитических методов, например микроанализа и спектроскопической охарактеризации, например МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники.

[186] Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, либо можно приобрести у поставщиков, либо можно получать способами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники.

Таблица 1. Сокращения, используемые в следующих примерах и в других разделах данного документа:

ACN ацетонитрил	водн. водный раствор
9-BBN 9-борабицикло[3,3.1]нонан	BOC трет-бутилоксикарбонил
br широкий	bs широкий синглет
°C градусы Цельсия	конц. концентрированный
δ химический сдвиг ЯМР в м.д. (ppm) в сторону слабого поля от тетраметилсилана	d дублет
DCE 1,2-дихлорэтан	DCM дихлорметан
DEA диэтиламин	DIPEA <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA диметилацетамид	DMAP 4-(диметиламино)пиридин
DME диметоксиэтан	DMF <i>N,N</i> -диметилформаид
DMSO диметилсульфоксид	DPPF 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Et этил	EtOAc этилацетат
г грамм	ч час
HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота	HATU <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурия гексафторфосфат
МСВР масс-спектрометрия высокого разрешения	<i>i</i> -Pr изопропил
л литр	LDA диэтиламин лития
ЖХ/МС жидкостная хроматография-масс-спектрометрия	M молярность
m мультиплет	Me метил
мг миллиграмм	МГц мегагерцы
мин. минута	мл миллилитр
мкл микролитр	ммоль миллимоль

н. нормальность	NBS <i>N</i> -бромсукцинимид
NCS <i>N</i> -хлорсукцинимид	<i>n</i> -Bu <i>n</i> -бутил
<i>n</i> -BuLi <i>n</i> -бутиллитий	NMM <i>N</i> -метилморфолин
ЯМР ядерный магнитный резонанс	NMP <i>N</i> -метил-2-пирролидон
NMO <i>N</i> -метилморфолин- <i>N</i> -оксид	o/n в течение ночи
Ph фенил	pH концентрация $-\log_{10}H^+$
м.д./ppm миллионные доли	q кватрет
Rt время удерживания	ОФ-ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
s синглет	СФХ сверхкритическая флюидная хроматография
насыщ. насыщенный	t триплет
<i>t</i> -Bu <i>трет</i> -бутил	TBAF трет-бутиламмония фторид
Tf трифторметансульфонил	TFA трифторуксусная кислота
TFAA трифторуксусный ангидрид	TBS трет-бутилдиметилсилил
TEA триэтиламин	темп. температура
THF тетрагидрофуран	ТСХ тонкослойная хроматография

Общие схемы синтеза

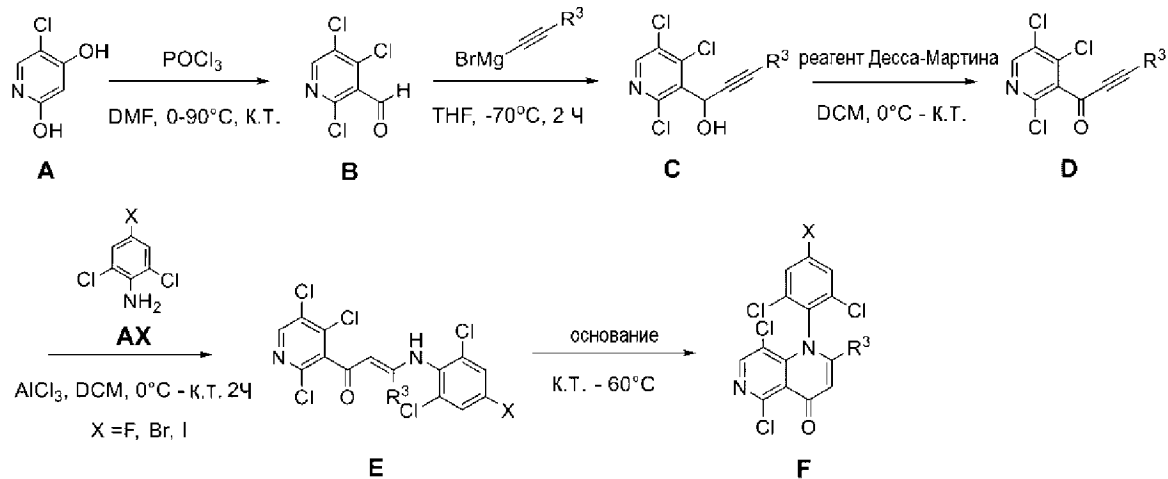
[187] Примеры соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схемах В, С и D ниже. Необходимые промежуточные соединения **F** для схем В, С и D получают, как описано ниже в схеме А.

[188] Как показано на схеме А, пиридин **A** хлорируют и формилируют в одном реакторе путем реакции с POCl₃ в подходящем растворителе, таком как DMF, при подходящей температуре, обычно от 0°C до 90°C (например, комнатная температура), для получения ароматического альдегида **B**. Альдегид **B** можно затем подвергать реакции с депротонированным алкином (например, реагентом Гриньяра), где R³ дано определение в настоящем документе, в подходящем растворителе, таком как THF, при подходящей температуре (например, -70°C) с получением бензилового спирта **C**. Бензиловый спирт **C**, где R³ дано определение в настоящем документе, окисляют до соответствующего кетона при соответствующих окислительных условиях, таких как реагент периодина Десс-Мартина, в подходящем растворителе, таком как DCM, при подходящей температуре, обычно от 0°C до комнатной температуры. Реакцией анилина **AX**, где X представляет собой F, Br или I, в условиях катализа кислотой Льюиса (например, AlCl₃) в подходящем растворителе, таком как DCM, при подходящей температуре, обычно от 0°C до комнатной температуры, получают промежуточные соединения **E**, где X представляет собой F, Br или I, и R³ дано определение в настоящем документе. Промежуточные соединения **E**

могут быть подвергнуты циклизации до аннелированных 4-пиридонов **F**, где X представляет собой F, Br или I, и R³ дано определение в данном документе, в щелочных условиях (например, с триэтиламином в DMF в случае промежуточных соединений **E**, где X представляет собой F или I, а R³ - как определено в данном документе, или с NaOH в DCM в случае промежуточных соединений **E**, где X представляет собой Br, а R³ - как определено в данном документе) при подходящей температуре, обычно от комнатной температуры до 60°C.

Схема А:

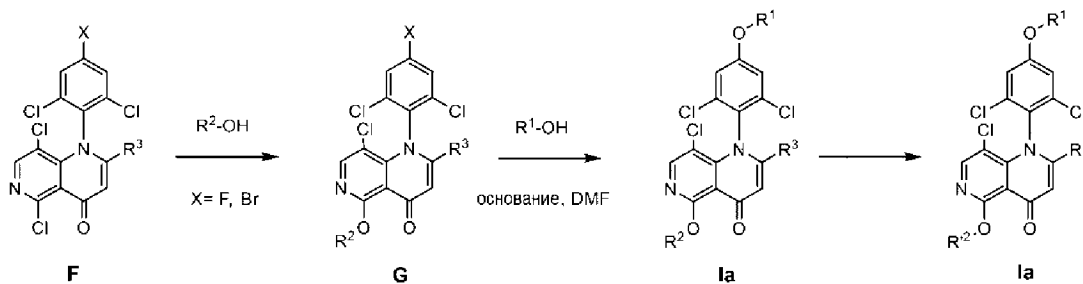
Схема А:



[189] Примеры соединений общей формулы (**Ia**) можно получать, как описано ниже в схеме В.

Схема В:

Схема В:



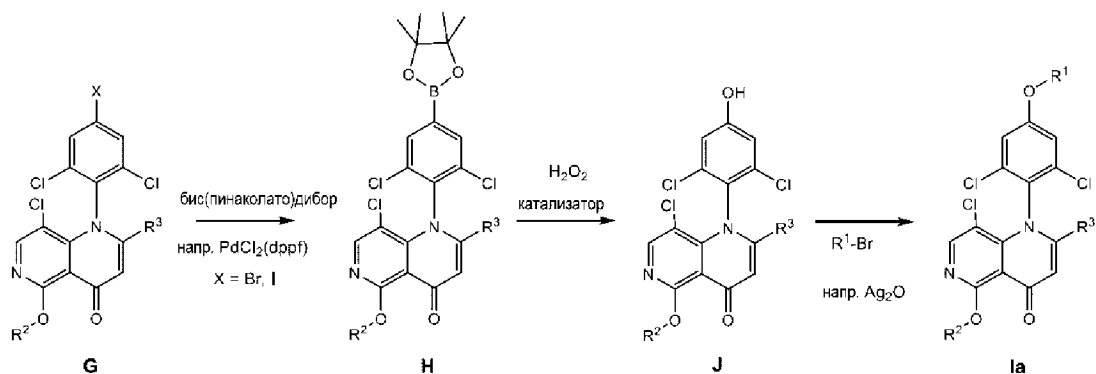
[190] Как показано на схеме В, промежуточные соединения **F**, где X представляет собой F или Br, а R³ - как определено в данном документе, могут быть преобразованы в промежуточные соединения **G** путем нуклеофильного ароматического замещения с использованием R²-ОН, где R² дано определение в данном документе. Заместитель -OR¹ можно вводить путем второго нуклеофильного ароматического замещения с использованием R¹-ОН, где R¹ дано определение в данном документе, используя промежуточные соединения G, где X представляет собой F или Br, а R² и R³ такие, как определено в данном документе, с получением соединения формулы (**Ia**), где R¹, R² и R³ такие, как определено в данном документе. Необходимые спирты R¹-ОН и R²-ОН либо можно приобрести у поставщиков, либо можно получать известными из литературных источников способами, либо аналогичными способами. Дополнительные преобразования,

например, установление защиты на группы или образование амидов, можно выполнять в любом месте последовательности синтеза, чтобы получать дополнительные соединения общей формулы (**Ia**), где R^1 и R^3 такие, как определены в данном документе, а $R^{2'}$ представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)R^d$ и $-C(O)NHR^e$, где (C_1-C_6)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранными из галогена, $-OH$ и $-CN$, и где R^2 отличается от $R^{2'}$.

[191] Альтернативно, как показано на схеме С, промежуточные соединения **G**, где X представляет собой Br или I , и R^2 и R^3 такие, как определено в данном документе, можно преобразовывать в боронатные эфиры **H** в присутствии подходящего катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$. Боронатный эфир **H** можно окислять до фенола **J**, где R^2 и R^3 такие, как определено в данном документе, перекисью водорода в присутствии подходящего катализатора. Промежуточные соединения **J** можно преобразовывать путем нуклеофильного замещения бромидами или трифлатами в присутствии подходящего основания для получения соединений общей формулы (**Ia**), где R^1 , R^2 и R^3 такие, как определено в данном документе. Как показано на схеме В, дополнительные преобразования, например, установление защиты на группы или образование амидов, можно выполнять в любом месте последовательности синтеза, чтобы получать дополнительные соединения общей формулы (**Ia**), где R^1 и R^3 такие, как определены в данном документе, а $R^{2'}$ представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)R^d$ и $-C(O)NHR^e$, где (C_1-C_6)алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранными из галогена, $-OH$ и $-CN$, и где R^2 отличается от $R^{2'}$.

Схема С:

Схема С:

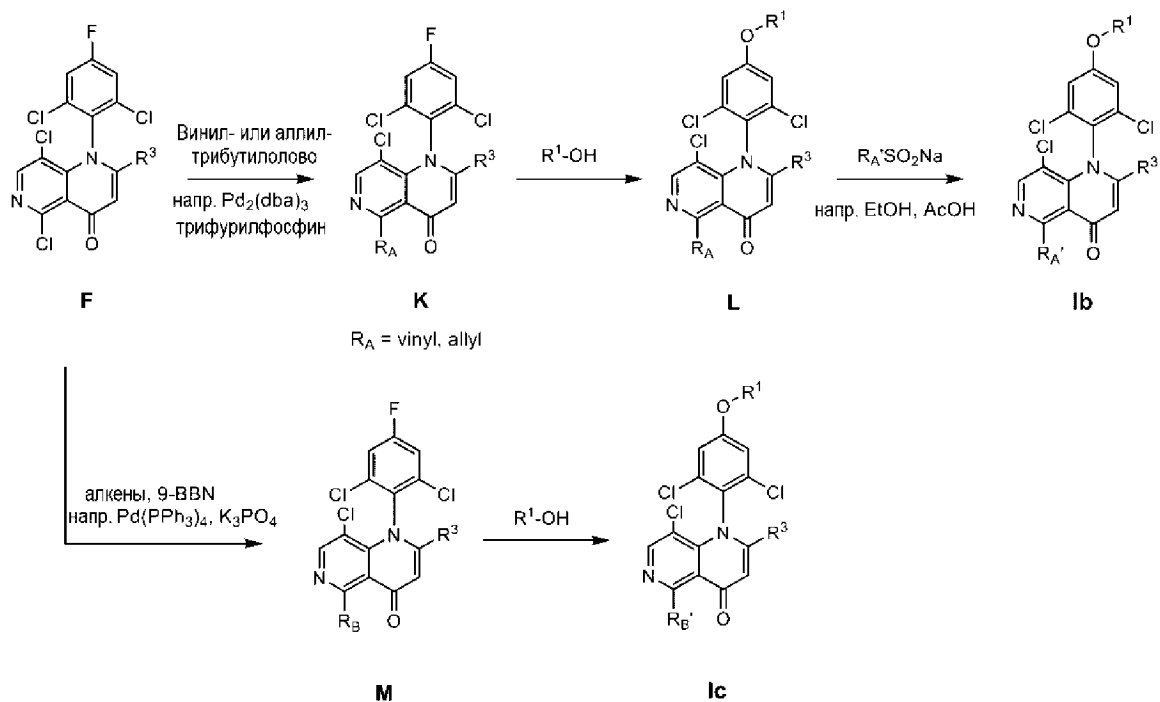


[192] Согласно схеме D, промежуточные соединения **F**, где X представляет собой F , также можно подвергать реакции сочетания Стилле со станнанами (например, винил- или аллил-трибутилстаннаном) в присутствии подходящего Pd катализатора, такого как $Pd_2(dba)_3$, с подходящим основанием, таким как трифурилфосфин, для получения соединений **K**, где R_A представляет собой винил или аллил, а R^3 дано определение в данном документе. Нуклеофильное ароматическое замещение с использованием R^1-OH , где R^1 дано определение в данном документе, дает промежуточные соединения **L**, которые

можно подвергать реакции присоединения алкилсульфонатов натрия $R_A'SO_2Na$, где R_A' представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий заместитель $-SO_2(C_1-C_4)$ алкил, в подходящем растворителе, таком как EtOH или AcOH, с получением соединений общей формулы (**Ib**), где R_A' представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий заместитель $-SO_2(C_1-C_4)$ алкил, а R^1 и R^3 такие, как определено в данном документе. Альтернативно, алкены можно использовать для получения *in situ* концевых боранов с 9-BBN, которые подвергаются катализируемой Pd реакции сочетания в присутствии подходящего Pd катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, с промежуточными соединениями **F**, где X представляет собой F, с получением промежуточных соединений **M**, где R_B представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий заместитель $-S(C_1-C_4)$ алкил или $-C(O)NHR^c$, а R^3 и R^c такие, как определено в данном документе. В случае сульфидных боковых цепей окисление (например, с применением H_2O_2) дает сульфоны на следующей стадии. Дополнительное нуклеофильное ароматическое замещение с использованием R^1-OH , где R^1 дано определение в данном документе, дает соединения общей формулы (**Ic**), где R_B' представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий заместитель $-SO_2(C_1-C_4)$ алкил или $-C(O)NHR^c$, а R^1 , R^3 и R^c такие, как определено в данном документе.

Схема D:

Схема D:



[193] Для охарактеризации соединений из примеров и промежуточных соединений использовали следующие методы ЖХ-МС:

[194] Метод 1 ЖХМС

Система: Shimadzu ЖХМС 2020

Колонка: Synergi 2,5 мкм MAX-RP100 A Mercury

Температура колонки: 40°C

Градиент (время / %B): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: CH₃CN

Расход: 2,0 мл/мин

Источник ионов: Комбинированная система ионизации -ЭРИ и ХИАД

Расход газа-распылителя: 1,5 л/мин

Температура DL: 250°C

Температура нагревательного блока: 400°C

[195] Метод 2 ЖХМС

Система: Shimadzu ЖХМС 2020

Колонка: Kinetex 2,6 мкм, C18 100 А, 30×3 мм.

Температура колонки: 40°C

Градиент (время / %В): 0,1/20, 0,25/20, 0,75/95, 1,75/95, 2/20, 2,5/20

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: CH₃CN

Расход: 1,0 мл/мин

Источник ионов: DUI - ESI и APCI

Расход газа-распылителя: 1,5 л/мин

Температура DL: 250°C

Температура нагревательного блока: 400°C

[196] Метод 3 ЖХМС

Система: Shimadzu ЖХМС 2020

Колонка: Synergi 2,5 мкм MAX-RP100 А Mercury

Температура колонки: 40°C

Градиент (время / %В): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: CH₃CN

Расход: 1,0 мл/мин

Источник ионов: DUI - ESI и APCI

Расход газа-распылителя: 1,5 л/мин

Температура DL: 250°C

Температура нагревательного блока: 400°C

[197] Метод 4 ЖХМС

Система: SCI EX API 3200

Колонка: Kinetex EVO C18 100 А, 2,6 мкм, 50×4,6 мм,

Температура колонки: 30°C

Градиент: (Время/ %В): 0/30, 0,2/30, 0,7/95, 2,0/95, 2,5/30, 3,5/30

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: 0,1% HCO₂H в CH₃CN

Расход: 1,5 мл/мин

Источник ионов: Turbo Spray

Температура нагревательного блока: 450°C

[198] **Метод 5 ЖХМС**

Система: SCI EX API 2000

Колонка: Synergi 2,5 мкм MAX-RP100 A Mercury

Температура колонки: 30°C

Градиент: (Время/%В): 0/30, 0,5/30, 1,0/95, 1,5/95, 2,5/30, 3,0/30

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: 0,1% HCO₂H в CH₃CN

Расход: 2 мл/мин

Источник ионов: Turbo Spray

Температура нагревательного блока: 450°C

[199] **Метод 6 ЖХМС**

Система: Shimadzu ЖХМС 2020

Колонка: Synergi 2,5 мкм MAX-RP100 A Mercury

Температура колонки: 40°C

Градиент (время / %В): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Элюент А: 0,1% HCO₂H в воде

Элюент В: CH₃CN

Расход: 2,0 мл/мин

Источник ионов: Комбинированная система ионизации -ЭРИ и ХИАД

Расход газа-распылителя: 1,5 л/мин

Температура DL: 250°C

Температура нагревательного блока: 400°C

[200] **Метод 7 ЖХМС**

Система: Agilent 1100

Колонка: Колонка Acquity UPLC VEN C18, 2,1×30 мм, колонка 1,7 мкм

Температура термостата: 50°C

Градиент: (Время/ %В): 0 мин/2 в течение 0,1 мин, 0,1 мин/2-1,5 мин/98, 1,8 мин/98, 1,8 мин/98-1,9 мин/2, 2,0 мин/2

Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в воде

Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в CH₃CN

Расход: 1 мл/мин

[201] **Метод 1 хиральной ВЭЖХ**

Колонка: Хиральная PAL-ИИ (150×4,6 мм x 5 мкм)

Подвижная фаза: А; н-гексан, В: 0,1% HCOOH в этаноле:метаноле (80:20)

Изократический: 70:30 (А:В)

Расход: 1 мл/мин

Разбавитель: Этанол

Темп. колонки 25°C

[202] **Метод 2 хиральной ВЭЖХ**

Колонка: Lux Cellulose (150×4,6 мм x 5 мкм)

Подвижная фаза: А; н-гексан, В: 0,1% HCOOH в этаноле:метаноле (80:20)

Изократический: 70:30 (А:В)

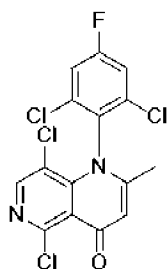
Расход: 1 мл/мин

Разбавитель: Этанол

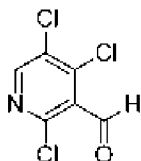
Темп. колонки 25°C

[203] Синтез промежуточных соединений F (F1, F2 и F3)

[204] Синтез 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение F1)

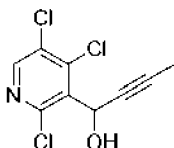


[205] Стадия 1: 2,4,5-Трихлорникотиновый альдегид



[206] Фосфорилтрихлорид (475 мл) в токе азота по каплям добавляли в DMF (750 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Затем добавляли 5-хлоропиридин-2,4-диол (150 г, 1,03 моль). Смесь перемешивали в течение 12 ч при 90°C. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выливали в 2000 мл ледяной воды и экстрагировали, используя DCM 3×1000 мл. Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток вносили в колонку с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:9). В результате этого получали 131 г (48%) 2,4,5-трихлорникотинальдегида в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС масса/заряд: 210,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DCM-d₂) δ ppm=10,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

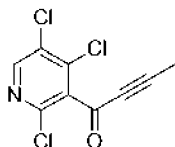
[207] Стадия 2: 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ол



[208] К раствору 2,4,5-трихлорникотинальдегида (117 г, 0,56 моль) в THF (1000 мл) по каплям добавляли проп-1-ин-1-ил-магния бромид (1,2 л, 0,62 моль) при -60°C и продолжали перемешивать в течение 1 ч при -60°C. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (1000 мл)

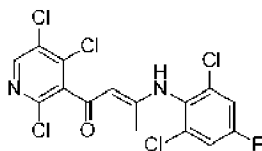
при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом. Смесь промывали H_2O и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате этого получали 120 г (86%) 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ол в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС масса/заряд: 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm=8,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,11 (bs, 1H), 1,90 (s, 3H).

[209] Стадия 3: 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-он



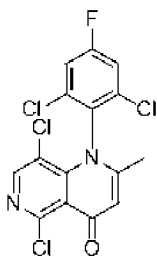
[210] К раствору 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-ола (150 г, 0,60 моль) в DCM (1000 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (280 г, 0,66 моль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Твердые вещества отфильтровывали. Раствор фильтрата промывали раствором сульфита натрия и раствором карбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате этого получали 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-он (160 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЭРИ-МС масса/заряд: 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm=8,51 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

[211] Стадия 4: (E)-3-((2,6-дихлор-4-фторфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-он



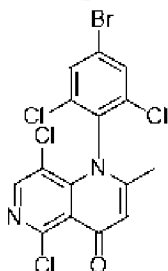
[212] К раствору 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ин-1-она (160 г, 0,64 моль), 4-фтор-2,6-дихлоранилина (115 г, 0,64 моль) в DCM (1200 мл) добавляли AlCl_3 (102 г, 0,76 моль) при 5°C . Перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Раствор гасили водой при 5°C . Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл) и органические слои объединяли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 340 г (неочищенного) (E)-3-((2,6-дихлор-4-фторфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный материал сразу использовали на следующей стадии. ЭРИ-МС масса/заряд: 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[213] Стадия 5: 5,8-Дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



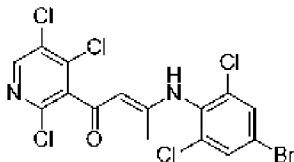
[214] В раствор (E)-3-((2,6-дихлор-4-фторфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она (340 г, неочищенный) в DMF (1000 мл) добавляли TEA (252 г, 2,5 моль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Раствор гасили 2 л воды и экстрагировали этилацетатом (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток вносили в силикагелевую колонку, используя этилацетат/петролейный эфир (3:7) в качестве элюента. В результате получали 162,6 г (64% за две стадии) 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он в виде светло-коричневого твердого вещества. ЭРИ-МС масса/заряд: 391,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d₃) δ ppm=8.31 (s, 1H), 7,26 (d, J=12,3 Гц, 2H), 6,47 (s, 1H), 1,99 (m, 3H).

[215] Синтез 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение F2)



[216] Стадии 1-3: См. синтез промежуточного соединения F1

[217] Стадия 4: (E)-3-((4-Бром-2,6-дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-он

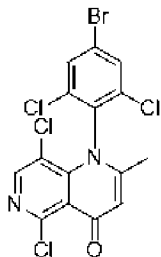


[218] К раствору 1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она (120 г, 0,49 моль), 4-бром-2,6-дихлоранилина (118 г, 0,49 моль) в DCM (800 мл) вносили AlCl₃ (78 г, 0,58 моль) при 5°C. Перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре. С помощью ЖХМС определяли завершение реакции. Раствор гасили водой при 5°C. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×1000 мл) и органические слои объединяли. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 240 г (неочищенного) (E)-3-((4-бром-2,6-

дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии.

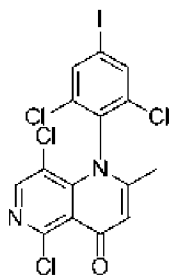
ЭРИ-МС масса/заряд: 487 [M+H]⁺.

[219] Стадия 5: 1-(4-Бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он



[220] К раствору (E)-3-((4-бром-2,6-дихлорфенил)амино)-1-(2,4,5-трихлорпиридин-3-ил)бут-2-ен-1-она (240 г, неочищенный) в DCM (270 мл) добавляли NaOH (2,83 г, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15~25°C в течение 8~12 часов. После завершения реакции смесь концентрировали до 50-60 г. Загружали толуол (143 мл). Смесь концентрировали до 50~60 г. Загружали толуол (289 мл). Органический слой промывали водой (3×289 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали толуолом (289 мл). Объединенный толуоловый слой перемешивали с активированным углем (1,45 г, 50~60°C, 2-3 часа), отфильтровывали и концентрировали. После кристаллизации в толуоле/гептане (об./об.=1/1), 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он получали в виде светло-коричневого твердого вещества с выходом 69%. ЭРИ-МС масса/заряд: 452 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₃) δ ppm=8..33 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,49 (d, J=0,6 Гц, 1H), 1,99 (m, 3H).

[221] **Синтез 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-йодофенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение F3)**

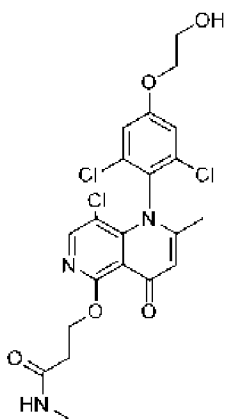


[222] Промежуточное соединение **F3** получали аналогично промежуточным соединениям **F1** и **F2**, но с использованием 2,6-дихлор-4-йоданилина. ЭРИ-МС масса/заряд: 498,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm=8..52 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 1,94 (s, 3H).

[223] **Синтез соединений формулы (I)**

[224] Следующие примеры соединений формулы (**Ia**), или формулы (**Ib**), или формулы (**Ic**) получали из промежуточных соединений **F1** и **F2**, как описано ниже.

[225] **Пример 1: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение C-1)**



[226] Стадия 1: 3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

[227] К 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-ону (промежуточное соединение **F1**, 3,5 г, 8,927 ммоль) и 3-гидрокси-N-метилпропанамиду (1,38 г, 13,39 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (3,08 г, 22,31 ммоль), DMAP (327,1 мг, 2,678 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ до полного расходования исходного материала. Цвет реакционной смеси изменился с бледно-коричневого на темно-коричневый. Смесь гасили холодной водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл), сушили и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 1% MeOH в дихлорметане в качестве элюента, получая требуемый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (2,8 г, 69%).

[228] Стадия 2: 3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

[229] К 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамиду (2,8 г; 6,126 ммоль) и безводному этиленгликолю (1,521 г; 24,506 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли карбонат цезия (4,99 г, 15,315 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Цвет реакционной смеси изменился с бледно-коричневого на темно-коричневый. Реакционную смесь гасили ледяной холодной водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл). Органические слои сушили и концентрировали, получая неочищенный продукт. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии, используя 3% MeOH в дихлорметане в качестве элюента, получая требуемый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (1,4 г, 46%) и дополнительно извлекая 20% исходного материала. Вторая хроматографическая стадия с тем же элюентом требовалась для получения 99% чистого материала в виде белого порошка. **C-1**: МСВР *масса/заряд*: расч. 500,05413 [M+H]⁺, обнаруженное 500,05482. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm=8,24 (s, 1H), 8,23 (q, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,91 (m, 3H). ¹³C ЯМР (150 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm =175,0, 170,1161,8, 150,9, 149,8, 145,0, 135,8, 126,8, 117,0, 115,0110,4, 109,8, 71,1, 63,3, 59,2, 35,2, 25,6, 20,0.

[230] Кристаллические формы соединения С-1 выделяли, как показано для модификаций А-1, А-2, А-3, А-4, А-5, А-6, А-7, А-8, А-9, А-10, А-11, А-12 и А-13, как указано ниже. Кристаллические формы охарактеризовывали с помощью порошковой рентгеновской дифракцией (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрией (ДСК), термогравиметрическим анализом (ТГА), сверхэффективной жидкостной хроматографией (СВЭЖХ) и ЯМР с использованием аналитических методов, как показано в таблице 2 ниже.

[231] Профили XRPD для соответствующих кристаллических форм показаны на фигурах. Перечни характеристических пиков XRPD приведены в таблицах ниже и представлены на фигурах. Пики, перечисленные здесь, даны в градусах два тета ($\pm 0,1$ градусов). Как будет понятно квалифицированному специалисту, относительные интенсивности различных пиков в таблицах, приведенных ниже, могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, таких как, например, эффект от ориентации кристаллов в рентгеновском пучке, или чистота анализируемого материала, или степень кристалличности образца. Положения пиков также могут смещаться в зависимости от изменения высоты образца, но положения пиков останутся в основном такими, как они определены в данных таблицах. Опытный специалист также поймет, что измерения с использованием другой длины волны приведут к другим сдвигам в соответствии с уравнением Брэгга - $n\lambda=2d \sin \theta$. Такие альтернативные картины XRPD, получаемые с помощью других длин волн, тем не менее характеризуют один и тот же материал.

Таблица 2. Аналитические способы

Аналитический способ	Подробная информация
Метод ТГА	
Прибор	TA Discovery
Диапазон значений температуры	От комнатной температуры до 300°C
Скорость нагревания	10 К/мин
Расход азота	20 мл/мин
Масса образца	Примерно 2-10 мг
Метод ДСК	
Прибор	TA Discovery
Диапазон значений температуры	От 0°C до 250°C или 300°C
Скорость нагревания	10 К/мин
Расход азота	50 мл/мин
Масса образца	Примерно 2 мг
Метод 1 и 2 XRPD	

Прибор	Bruker D8 Advance
Детектор	LynxEye (режим 1D), открытый угол: 2,948°
Излучение	CuK α (длина волны=0,15418 нм)
Монохроматор	Ni-фильтр
Мощность источника рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Размер шага:	0,0164° или 0,0410° (2 тета)
Продолжительность шага	0,3 сек
Диапазон сканирования	2°-40° 2-тета
Продолжительность сканирования	768 сек или 279 сек
Щели	первичная: размер закрепленного подсвеченного образца: 10 мм, вторичная: открытый угол: 2,2°, угловая щель Соллера: 2,5°

ЯМР

Прибор	Bruker ASCEND 400 MHz
Зонд	5 мм, PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226
Температура	295,7 К
Задержка релаксации	1 секунда

Способ СВЭЖХ

Прибор	Waters Acquity UPLC
Колонка	ACQUITY BEH C18
Размер частиц (мкм)	1,7
Размеры (мм)	2,1×100
Температура (°C)	45
Расход (мл/мин)	0,5
Объем введения (мкл)	1
Образец растворителя	Ацетонитрил/вода (80:20)
Концентрация образца (мкг/мл)	100
Длина волны детектора (нм)	210
Подвижная фаза А	95% 10 мМ буфер ацетата аммония/5% ACN
Подвижная фаза В	95% ацетонитрила /5% воды
Время анализа (мин)	14
Градиент	Минуты % В

0	Исходное значение
0	2,0
50	8,0
95	11,0
95	12,0
0	12,1
0	14,0

[232] Модификация А-1: Свободная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1)

[233] Соединение С-1 примера 1 (2,0 г) растворяли в растворе вода/этанол при температуре ниже 35°C. Полученный раствор отфильтровывали, чтобы удалить нерастворенные примеси. После добавления первой порции воды в реактор при температуре 25°C при перемешивании получали кристаллическую затравку. Добавляли вторую порцию воды и полученное таким образом твердое вещество отфильтровывали, промывали и высушивали при 50°C под вакуумом при 0-100 мбар. Твердый остаток (1,77 г) получали с чистотой 99,52% (СВЭЖХ) и анализировали XRPD, ДСК, ТГА и ЯМР. Физико-химические свойства представлены в таблице 3.

Таблица 3. Физико-химические свойства модификаций А-1, А-2, А-3, А-4 и А-5

Параметр	А-1	А-2	А-3	А-4	А-5
Т-ра начала плавления (ДСК, °С)	159,0	157,5	156,6	121,5 157,4	110,8 157,4
LOD (потеря массе при высушивании) (ТГА, % при °С)	0,17% (120°C)	3,4% (80°C)	3,0% (70°C)	3,6% (110°C)	1,4% (110°C)
Содержание воды (Карл Фишер, % масс./масс.)	0,4	4,0	3,6	4,1	2,0

[234] Термограмма ДСК модификации А-1 из примера 1 показана на фигуре А1-2. ТГА модификации А-1 из примера 1 показана на фигуре А1-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-1 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 3.

[235] Картина XRPD модификации А-1 из примера 1 показан на фигуре А1-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол	Величина d	Относительная интенсивность
---	------	------------	-----------------------------

	2 θ	Å	%
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19
7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

[236] Модификация А-2: Гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-1)

[237] Соединение С-1 примера 1 (2,0 г) растворяли в растворе вода/этанол при температуре ниже 35°C. Полученный раствор отфильтровывали, чтобы удалить нерастворенные примеси. После добавления первой порции воды в реактор при температуре 25°C при перемешивании получали кристаллическую затравку. В суспензию по каплям добавляли вторую порцию воды при температуре 16°C в течение 10 ч и полученную суспензию выдерживали при 16°C в течение 13 ч. Полученное таким образом твердое вещество затем отфильтровывали, промывали и сушили при 45°C в вакууме при 40 мбар. Твердый остаток (1,94 г) получали с чистотой 99,59% (СВЭЖХ) и анализировали XRPD, ДСК, ТГА и ЯМР. Физико-химические свойства представлены в таблице 3.

[238] Термограмма ДСК модификации А-2 из примера 1 показана на фигуре А2-2. ТГА модификации А-2 из примера 1 показана на фигуре А2-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-2 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 3.

[239] Картина XRPD модификации А-2 из примера 1 показан на фигуре А2-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения CuK α с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол	Величина d	Относительная интенсивность
	2 θ	Å	%
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3
3	15,2	5,81	4

4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

[240] **Модификация А-3: Гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1)**

[241] Соединение С-1 из примера 1 переносили в камеру с 75%-ной относительной влажностью и выдерживали примерно 24 часа, получая твердый остаток (5,1 г). Он имел чистоту 99,09% (СВЭЖХ) и его анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА и ЯМР. Физико-химические свойства представлены в таблице 3.

[242] Термограмма ДСК модификации А-3 из примера 1 показана на фигуре А3-2. ТГА модификации А-3 из примера 1 показана на фигуре А3-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-3 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 3.

[243] Картина XRPD модификации А-3 из примера 1 показан на фигуре А3-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33
7	25,9	3,44	20
8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

[244] **Модификация А-4: Гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1)**

[245] Соединение С-1 из примера 1 (10,0 г) суспендировали в 60 мл смеси метанол/вода при температуре 40°C. Полученную суспензию перемешивали при

температуре 60°C до получения прозрачного раствора. Раствор охлаждали до 50°C и перемешивали в течение 1 часа. Затем раствор охлаждали до 40°C в течение 10 часов. Полученное таким образом твердое вещество отфильтровывали, промывали и сушили под вакуумом при комнатной температуре. Полученный твердый остаток имел чистоту 99,57% (СВЭЖХ) и его анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА и ЯМР. Физико-химические свойства представлены в таблице 3.

[246] Термограмма ДСК модификации А-4 из примера 1 показана на фигуре А4-2. ТГА модификации А-4 из примера 1 показана на фигуре А4-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы при плавлении модификации А-4, и суммарные потери воды (потери при сушке - LOD) по данным ТГА, представлены в таблице 3.

[247] Картина XRPD модификации А-4 из примера 1 показан на фигуре А4-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19
7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

[248] Модификация А-5: Гидратированная кристаллическая форма 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1)

[249] Гидратированную кристаллическую форму модификации А-4 из примера 1 хранили при температуре 80°C и относительной влажности 11% в течение 1 недели. Твердый остаток анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА и ЯМР. Физико-химические свойства представлены в таблице 3.

[250] Термограмма ДСК модификации А-5 из примера 1 показана на фигуре А5-2. ТГА модификации А-5 из примера 1 показана на фигуре А5-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы при плавлении модификации А-5, и суммарные потери воды (потери при сушке - LOD) по данным ТГА, представлены в таблице 3.

[251] Картина XRPD модификации А-5 из примера 1 показан на фигуре А5-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при

температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14
3	14,9	5,96	21
4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84
8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

[252] **Модификация А-6: Сольват 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1) с циклопентанолом**

[253] Соединение С-1 из примера 1 уравнивали циклопентанолом при 4°C в течение 14 дней. Твердый остаток извлекали и анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА, СВЭЖХ и ЯМР.

[254] Модификация А-6 представляет собой высококристаллическую форму с температурой плавления примерно 157°C. Температура десольватации составляет примерно 102°C. Согласно данным ТГА 4,6% потери веса происходит при 150°C. Картина XRPD, полученная с использованием излучения CuKα с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C, показана на фигуре А6-1.

[255] **Модификация А-7: Сольват 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1) с метанолом**

[256] Соединение С-1 из примера 1 уравнивали метанолом или метанолом/водой (97:3 об./об.) при 4°C в течение 14 дней. Твердый остаток извлекали и анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА, СВЭЖХ и ЯМР.

[257] Модификация А-7 представляет собой высококристаллическую форму с температурой плавления примерно 157°C. Температура десольватации составляет примерно 79°C. Согласно данным ТГА 3,7% потери веса происходит при 105°C. Картина XRPD, полученная с использованием излучения CuKα с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C, показана на фигуре А7-1.

[258] **Модификация А-8: Сольват 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1) с пиридином**

[259] Соединение С-1 из примера 1 уравнивали пиридином при 4°C в течение

7 дней. Твердый остаток извлекали и анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА, СВЭЖХ и ЯМР. Картина XRPD, полученная с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C, показана на фигуре А8-1.

[260] Сокристаллы соединения С-1 (модификации А-9, А-10, А-11, А-12 и А-13)

[261] Соединение С-1 из примера 1 смешивали с соответствующим количеством вещества, образующего сокристаллы. Полученные смеси растворяли/суспензировали в отдельных растворителях при температуре 50°C и охлаждали до комнатной температуры до выпадения осадка. Растворы, полученные после охлаждения, упаривали досуха, получая твердое вещество. Полученные твердые остатки анализировали с помощью XRPD, ДСК, ТГА, СВЭЖХ и ЯМР. Физико-химические свойства сокристаллов соединения С-1 представлены в таблице 4.

Таблица 4. Физико-химические свойства модификаций А-9, А-10, А-11, А-12 и А-13

Параметр	А-9	А-10	А-11	А-12	А-13
Чистота (СВЭЖХ, %)	99,83	99,73	99,86	99,39	99,44
С-1/сокристаллич. в-во (ЯМР, молярное отношение)	1/0,76	1/0,97	1/1,01	1/1,02	1/0,50
Т-ра начала плавления (ДСК, °С)	161,8	167,2	98,4 130,0	134,9	147,9
LOD (потеря массе при высушивании) (ТГА, % при °С)	1,5% (105°C)	0,3% (120°C)	0,2% (110°C)	< 0,1% (120°C)	0,1% (120°C)
Остаточный растворитель (ЯМР)	0,24% ацетонитрил	0,12% ацетон	0,20% изопропанол	0,11% изопропанол	< 0,1% изопропанола

[262] Модификация А-9: Сокристалл 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-1) с фосфорной кислотой (молярное соотношение 1:0,76)

[263] Соединение С-1 из примера 1 (0,2 г) и 1,0 экв. фосфорной кислоты растворяли в 4,0 мл ацетонитрила:Н₂О (95:5 об./об.). Полученную смесь растворяли при 50°C и охлаждали до комнатной температуры, получая сокристалл с молярным соотношением 1:0,76 соединения С-1 и фосфорной кислоты.

[264] Термограмма ДСК модификации А-9 из примера 1 показана на фигуре А9-2. ТГА модификации А-9 из примера 1 показана на фигуре А9-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-9 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 4.

[265] Картина XRPD модификации А-9 из примера 1 показан на фигуре А9-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,5	11,85	11
2	9,5	9,27	17
3	11,1	7,94	18
4	17,9	4,95	21
5	18,4	4,82	28
6	23,6	3,77	35
7	30,7	2,91	11
8	32,4	2,76	8

[266] Модификация А-10: Сокристалл 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-1) с фосфорной кислотой (молярное соотношение 1:0,97)

[267] Соединение С-1 из примера 1 (30 мг) и 1,5 экв. фосфорной кислоты растворяли в 0,6 мл ацетона. Полученную смесь растворяли при 50°C и охлаждали до комнатной температуры, получая сокристалл с молярным соотношением 1:0,97 соединения С-1 и фосфорной кислоты.

[268] Термограмма ДСК модификации А-10 из примера 1 показана на фигуре А10-2. ТГА модификации А-10 из примера 1 показана на фигуре А10-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-10 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 4.

[269] Картина XRPD модификации А-10 из примера 1 показан на фигуре А10-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,5	11,82	5

2	9,5	9,35	27
3	11,1	7,97	17
4	13,2	6,69	6
5	13,6	6,48	5
6	15,0	5,91	11
7	18,1	4,90	25
8	18,4	4,82	28
9	19,0	4,67	6
10	23,8	3,73	36
11	25,9	3,44	11
12	27,5	3,24	10

[270] **Модификация А-11: Сокристалл 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1) с бензойной кислотой (молярное соотношение 1:1,01)**

[271] Соединение С-1 (60 мг) и 28 мг (2 экв.) бензойной кислоты растворяли в 0,30 мл изопропанола. Полученную смесь растворяли при 50°C и охлаждали до комнатной температуры, получая сокристалл с молярным соотношением 1:1,01 соединения С-1 и бензойной кислоты.

[272] Термограмма ДСК модификации А-11 из примера 1 показана на фигуре А11-2. ТГА модификации А-11 из примера 1 показана на фигуре А11-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-11 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 4.

[273] Картина XRPD модификации А-11 из примера 1 показан на фигуре А11-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	6,1	14,42	15
2	9,1	9,72	9
3	10,3	8,54	25
4	11,3	7,82	14
5	12,3	7,21	58
6	12,7	6,95	12
7	14,9	5,92	8

8	15,3	5,79	7
9	16,8	5,29	19
10	17,1	5,17	9
11	20,8	4,26	11
12	24,7	3,60	40

[274] **Модификация А-12: Сокристалл 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение С-1) с янтарной кислотой (молярное соотношение 1:1,02)**

[275] Соединение С-1 (1,0 г) и 2 экв. янтарной кислоты растворяли в 5,2 мл изопропанола. Полученную смесь растворяли при 50°C и охлаждали до комнатной температуры, получая сокристалл с молярным соотношением 1:1,02 соединения С-1 и янтарной кислоты.

[276] Термограмма ДСК модификации А-12 из примера 1 показана на фигуре А12-2. ТГА модификации А-12 из примера 1 показана на фигуре А12-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-12 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 4.

[277] Картина XRPD модификации А-12 из примера 1 показан на фигуре А12-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения CuK α с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2 θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	6,8	12,96	58
2	8,7	10,16	32
3	10,5	8,40	6
4	15,6	5,68	11
5	16,4	5,40	45
6	17,4	5,08	5
7	19,2	4,61	10
8	21,1	4,20	48
9	24,1	3,69	18
10	24,6	3,61	7
11	27,5	3,24	23
12	28,4	3,14	4

[278] **Модификация А-13: Сокристалл 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-**

метилпропанамида (соединение С-1) с сахарином (молярное соотношение 1:0,50)

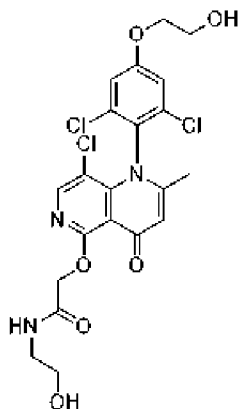
[279] Соединение С-1 (1,0 г) и 1,5 экв. сахараина растворяли в 20,0 мл изопропанола. Полученную смесь растворяли при 50°C и охлаждали до комнатной температуры, получая сокристалл с молярным соотношением 1:0,50 соединения С-1 и сахараина.

[280] Термограмма ДСК модификации А-13 из примера 1 показана на фигуре А13-2. ТГА модификации А-13 из примера 1 показана на фигуре А13-3. Данные ДСК, показывающие фазовые переходы плавления модификации А-13 и общие потери воды (потери массы при высушивании - LOD), измеренные с помощью ТГА, представлены в таблице 4.

[281] Картина XRPD модификации А-13 из примера 1 показан на фигуре А13-1. Пики XRPD при измерении с использованием излучения CuK α с длиной волны 1,5418 Å при температуре примерно 22°C приведены в следующей таблице:

№	Угол 2 θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	6,0	14,61	26
2	8,6	10,27	46
3	12,2	7,24	4
4	13,0	6,78	2
5	15,5	5,70	14
6	16,2	5,47	28
7	21,7	4,09	16
8	23,5	3,79	15
9	30,1	2,96	5
10	31,4	2,85	12

[282] Пример 2: 2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид (соединение С-2)



[283] Стадия 1: Метил-2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетат

[284] В перемешиваемый раствор 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F2**, 2,5 г, 2,21 ммоль) в CH_3CN (25 мл) добавляли метилгликолят (0,24 г, 2,65 ммоль), карбонат калия (0,92 г, 6,62 ммоль) и DMAР (0,09 г, 0,66 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали, используя CH_3CN . Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью ЖХСД, используя 40 г силикагелевую колонку и 10-65% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (2,4 г, 82% выход). ЭРИ-МС масса/заряд: 504,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{Rt}=1,55$ мин, ЖХ-метод 6).

[285] Стадия 2: (3,5-Дихлор-4-(8-хлор-5-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)фенил)бороновая кислота

[286] К дегазированному (аргоном) раствору метил-2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетатв (2,3 г, 4,55 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой вносили бис(пинаколато)дибор (1,73 г, 6,82 ммоль), ацетат калия (0,67 г, 6,82 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ и DCM (0,37 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через подушку из целита и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали под вакуумом, получая указанный в заголовке неочищенный продукт (2,14 г, неочищенный). ЭРИ-МС масса/заряд: 470,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{Rt}=1,41$ мин, ЖХ-метод 1).

[287] Стадия 3: Метил-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетат

[288] В раствор (3,5-дихлор-4-(8-хлор-5-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)фенил)бороновой кислоты (1,94 г, 4,11 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10 мл:10 мл) при 0°C добавляли Montmorillonite K10 (1,69 г, 6,17 ммоль) и по каплям добавляли 30%-ную перекись водорода (10 мл) при той же температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 24,0 г силикагелевую колонку и 1-5% MeOH в дихлорметане, получая указанный в заголовке продукт в виде коричневого твердого вещества (1,3 г, выход: 71%). ЭРИ-МС масса/заряд: 442,90 $[\text{M}-\text{H}]^+$ ($\text{Rt}=1,43$ мин, ЖХ-метод 6).

[289] Стадия 4: 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)уксусная кислота

[290] В раствор метил-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетата (0,5 г, 1,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (6 мл) добавляли триметилолова гидроксид (2,05 г, 11,29 ммоль). Полученный таким образом раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем при 80°C в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток подкисляли 10%-ным KHSO_4 и экстрагировали 10%-ным MeOH в дихлорметане.

Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая требуемый продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,23 г, выход: 42%). ЭРИ-МС масса/заряд: 429,00 [M+H]⁺ (Rt=1,38 мин, ЖХ-метод 6).

[291] Стадия 5: N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамид

[292] В раствор 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)уксусной кислоты (0,2 г, 0,48 ммоль) в DMF (3 мл) вносили НАТУ (0,36 г, 0,95 ммоль). Полученный таким образом раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К этому раствору добавляли 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин (0,1 г, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,15 г, 1,19 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,22 г, выход: 79%). ЭРИ-МС масса/заряд: 586,15 [M+H]⁺ (Rt=1,63 мин, ЖХ-метод 6).

[293] Стадия 6: N-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамид

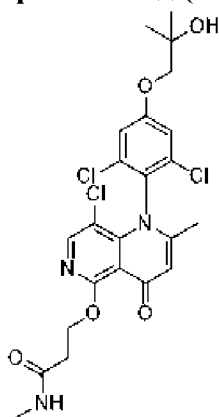
[294] В раствор N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамида (0,22 г, 0,38 ммоль) в DMF (3 мл) вносили карбонат серебра (0,31 г, 1,12 ммоль) и 2-бромэтанол (0,07 г, 0,56 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 12,0 г силикагелевую колонку и 20-60% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,13 г, выход: 56%). ЭРИ-МС масса/заряд: 630,15 [M+H]⁺ (Rt=1,59 мин, ЖХ-метод 6).

[295] Стадия 7: 2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид

[296] В раствор N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамида (0,13 г, 0,21 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4,0 HCl в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C. Полученный таким образом раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток растворяли в этилацетате и промывали насыщенным

раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X SELECT (250 мм x 19,0 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитрил; градиентное элюирование). Фракции лиофилизировали, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого порошка (0,046 г, выход: 30%). С-2: ЭРИ-МС масса/заряд: 516,05 [M+H]⁺ (Rt=1,35 мин, ЖХ-метод 6); ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*3) δ ppm=8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,18 (t, J=4,2 Гц, 2H), 3,92 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,71 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 3,49 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,04 (S, 3H).

[297] **Пример 3:** **3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-3)**



[298] Стадия 1: **3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид**

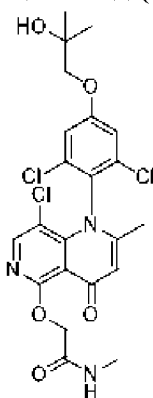
[299] К раствору 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 1,0 г, 2,55 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 3-гидрокси-N-метилпропанамид (0,32 г, 3,06 ммоль), K₂CO₃ (0,88 г, 6,38 ммоль) и DMAP (0,09 г, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 40 г картриджа Silicycle и 0-2% MeOH в дихлорметане в качестве элюэнта, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,78 г, выход: 67%). ЭРИ-МС масса/заряд: 458,1 [M+1]⁺ (Rt=1,40 мин, ЖХ-метод-5).

[300] Стадия 2: **3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид**

[301] К перемешиваемому раствору 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (0,78 г, 1,71 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли 2-метилпропан-1,2-диол (0,46 г, 5,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,67 г, 5,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 40 г картриджа Silicycle и 0-2% MeOH в дихлорметане в качестве элюэнта, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,22 г, выход: 24%). С-3: ЭРИ-МС масса/заряд: 527,90 [M+H]⁺ (Rt=1,42 мин, ЖХ-метод-6). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66 (t, J= 5,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,76 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

[302] **Пример 4: 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид (соединение С-4)**



[303] Стадия 1: 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид

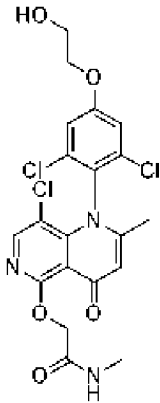
[304] К перемешиваемому раствору 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,3 г, 0,76 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли K₂CO₃ (0,31 г, 2,29 ммоль), DMAP (0,03 г, 0,22 ммоль) и 2-гидрокси-N-метилацетамид (0,1 г, 1,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 12 г картриджа Silicycle и 0-2% MeOH в дихлорметане в качестве элюэнта, получая указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества. (0,2 г, выход: 59%). ЭРИ-МС масса/заряд: 444,0 [M+H]⁺ (Rt=1,48 мин, ЖХ-метод 6).

[305] Стадия 2: 2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид

[306] К перемешиваемому раствору 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамида (0,13 г, 0,29 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,28 г, 0,87 ммоль) и 2-метилпропан-1,2-диол (0,04 г, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей

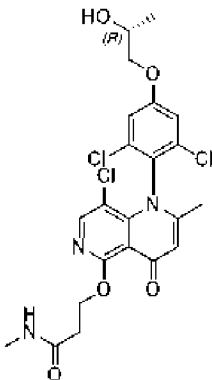
среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 12 г картриджа Silicycle и 0-5% MeOH в дихлорметане в качестве элюэнта, и препаративной ВЭЖХ (колонка: X SELECT C-18 (250 мм x 19 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,1%-ная муравьиная кислота в воде и ацетонитрил; градиентное элютирование), получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,023 г, выход: 15%). **С-4**: ЭРИ-МС масса/заряд: 514,05 [M+H]⁺ (Rt=1,42 мин, ЖХ-метод 6); ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm=8,21 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

[307] **Пример 5: 2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамид (соединение С-5)**



[308] 0,027 г (выход: 22%) порошка грязно-белого цвета из примера 5 получали аналогично примеру 4 с использованием промежуточного соединения со стадии 1 из примера 4 и этиленгликоля. **С-5**: ЭРИ-МС масса/заряд: 486,05 [M+H]⁺ (Rt=1,38 мин, ЖХ-метод 6); ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₃) δ ppm=8,8 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,17 (t, J= 4,4 Гц, 2H), 4,05 (t, J= 5,2 Гц, 2H), 2,98 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,08 (t, 1H), 1,97 (s, 3H).

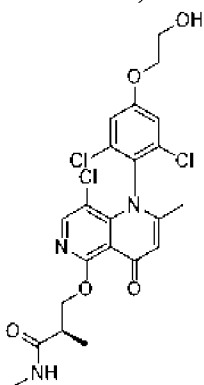
[309] **Пример 6: (R)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-6)**



[310] К перемешиваемому раствору 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-

метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (0,4 г, 0,87 ммоль) [стадия-1 примера 3]) в DMF (10 мл) добавляли (R)-пропан-1,2-диол (0,17 г, 1,31 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,09 г, 2,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью ЖХСД, используя 24 г картридж Silicycle и 0-10% метанол в дихлорметане, получая смесь региоизомеров в виде бледно-желтого твердого вещества (0,23 г, выход: 51%). Региоизомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [колонка LUX CELLULOSE-4, C-18 (250 мм x 21,2 мм, 5,0 мкм); гексан (А) и 0,1% HCOOH в IPA: MeOH (1:1) (В); изократическое элюирование], получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого порошка (0,15 г, выход: 68%). **С-6:** ЭРИ-МС масса/заряд: 514,0 [M+H]⁺ (Rt=0,71 мин, ЖХ-метод 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,67 (t, J= 5,7 Гц, 2H), 4,14-3,94 (m, 3H), 2,78-2,72 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,29 (d, J= 6,3 Гц, 3H).

[311] **Пример 7: (R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамида (соединение С-7)**



[312] Стадия 1: (R)-3-гидрокси-N,2-диметилпропанамида

[313] В перемешиваемый раствор метил-(R)-3-гидрокси-2-метилпропаноата (0,5 г, 4,24 ммоль) в MeOH (5 мл) в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой вносили 40%-ный метиламин в метаноле (20,5 мл, 114,34 ммоль). Содержимое герметично закупоренной пробирке перемешивали при 85°C в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде желтого твердого вещества (0,45 г, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₃) δ ppm=5,98 (bs, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,172 (d, 3H).

[314] Стадия 2: (R)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамида

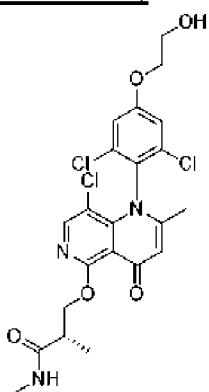
[315] В раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,3 г, 0,77 ммоль) в ацетонитриле (4,00 мл) вносили (R)-3-гидрокси-N,2-диметилпропанамида (0,11 г, 0,92 ммоль), K₂CO₃ (0,26 г, 1,91 ммоль) и DMAP (0,03 г, 0,23 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при

80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью ЖХСД, используя 12 г картридж Silicycle и 0-3% MeOH в дихлорметане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,25 г, выход: 69%). ЭРИ-МС масса/заряд: 471,8 [M+H]⁺ (Rt=1,49 мин, ЖХ-метод-6).

[316] Стадия 3: (R)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамид

[317] К перемешиваемому раствору (R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамид (0,24 г, 0,51 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли этиленгликоль (0,09 г, 1,53 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,49 г, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью ЖХСД, используя 12 г картридж Silicycle и 0-3% MeOH в дихлорметане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,071 г, выход: 27%). **С-7**: ЭРИ-МС масса/заряд: 513,9 [M+H]⁺ (Rt=1,39 мин, ЖХ-метод-6). ЭРИ-МС масса/заряд: 515,90 [M+3H]⁺ (Rt=1,39 мин, ЖХ-метод-6). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm=8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,17 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,91 (t, J= 5,2 Гц, 2H), 2,83-279 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,026 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,2 Гц, 3H).

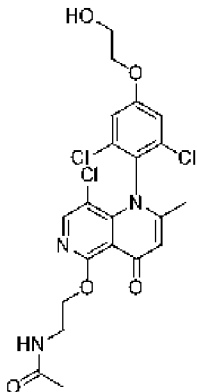
[318] Пример 8: (S)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамид (соединение С-8)



[319] 0,038 г (грязно-белое твердое вещество, выход: 18%) соединения из примера 8 получали аналогично примеру 7, используя (S)-3-гидрокси-2-метилпропаноат вместо (R)-3-гидрокси-2-метилпропаноата. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT C-18 (19 мм x 250 мм, мкм); подвижная фаза: 0,1% HCOOH в воде и ацетонитрил; градиентное элюирование). **С-8**: ЭРИ-МС масса/заряд: 514,2 [M+H]⁺

(Rt=0,78 мин, ЖХ-метод-5). ^1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm=8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,18 (t, J= 4,4 Гц, 2H), 3,91 (t, J= 5,2 Гц, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (d, J=7,2 Гц, 3H).

[320] **Пример 9:** N-(2-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетамид (соединение С-9)



[321] Стадия 1: трет-Бутил (2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)карбамат

[322] В перемешиваемый раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,7 г, 1,79 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли трет-бутил-(2-аминоэтил)карбамат (0,35 г, 2,14 ммоль), K_2CO_3 (0,74 г, 5,36 ммоль) и DMAP (0,07 г, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью ЖХСД, используя 12 г картридж Silicycle и 20-100% этилацетата в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,62 г, выход: 67%). ЭРИ-МС масса/заряд: 516,6 (M+H) $^+$ (Rt=1,79 мин, ЖХ-метод 4).

[323] Стадия 2: 5-(2-Аминопропил)-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она гидрохлорид

[324] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)карбамата (0,6 г, 1,16 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 часов. Летучие вещества упаривали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,55 г, выход: 100%). Полученный продукт сразу использовали на следующей стадии.

[325] Стадия 3: N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетамид

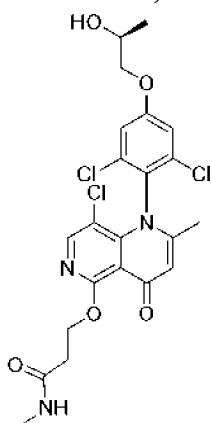
[326] В суспензию 5-(2-аминоэтокси)-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она гидрохлорида (0,54 г, 1,213 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при

0°C добавляли триэтиламин (0,49 мл, 3,64 ммоль) и ацетилхлориде (0,12 мл, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 24 г картридж Silicycle и 20-70% этилацетат в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде желтого полутвердого вещества (0,45 г, выход: 81%). ЭРИ-МС масса/заряд: 458,0 (M+H)⁺ (Rt=1,29 мин, ЖХ-метод 5).

[327] Стадия 4: N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетамид

[328] К перемешиваемому раствору N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетамида (0,2 г, 0,44 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли этиленгликоль (0,04 г, 0,65 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,43 г, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 24 г картридж Silicycle и 0-5% метанол в дихлорметане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,058 г, выход: 32%). **С-9**: ЭРИ-МС масса/заряд: 499,85 [M+H]⁺ (Rt=1,35 мин, ЖХ-метод 6); ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,55 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 4,18 (t J= 4,2 Гц, 2H), 3,92 (t J=4,5 Гц, 2H), 3,65 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97(s, 3H).

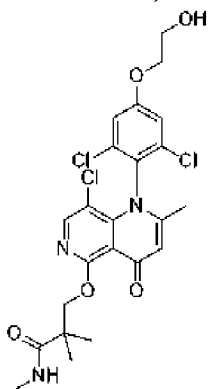
[329] **Пример 10: (S)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (соединение С-10)**



[330] К перемешиваемому раствору 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид [стадия 1 из примера 1] (0,450 г, 0,98 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (S)-пропан-1,2-диол (0,11 г, 1,47 ммоль) и карбонат калия (0,19 г, 1,39 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Объединенные

органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка Redisep и 0-15% MeOH в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex C18 (150 мм x 21,2 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: вода и ацетонитрил; градиентное элюирование), получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,024 г, выход: 10%). **C-10**: ЭРИ-МС масса/заряд: 514,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($R_t=0,78$ мин, ЖХ-метод 5); ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_3) δ ppm=8,73 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,57-4,59 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 2,88 (d, $J=3,2$ Гц, 3H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,34 (d, $J=4,5$ Гц, 3H).

[331] **Пример 11: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамид (соединение C-11)**



[332] Стадия 1: 3-Гидрокси-N,2,2-триметилпропанамид

[333] К перемешиваемому раствору метил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (0,5 г; 4,23 ммоль) в MeOH (12 мл) в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой вносили 40%-ный метиламина в метаноле (12 мл, 114,28 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали под высоким вакуумом, получая указанный в заголовке продукт (0,5 г, выход: 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_3) δ ppm=3,70 (s, 2H), 2,80 (t, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

[334] Стадия 2: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамид

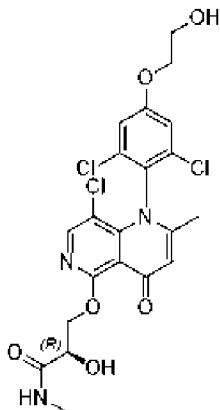
[335] К перемешиваемому раствору 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,25 г; 0,64 ммоль) и 3-гидрокси-N,2,2-триметилпропанамид (0,13 г, 0,96 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли карбонат калия (0,22 г, 1,59 ммоль) и DMAP (0,02 г, 0,19 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка Redisep и 20-100% этилацетат в гексане), получая указанный в заголовке

продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,2 г, выход: 64%). ЭРИ-МС масса/заряд: 486,3 $[M+H]^+$ ($R_t=1,68$ мин, ЖХ-метод 5).

[336] **Стадия 3:** 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамид

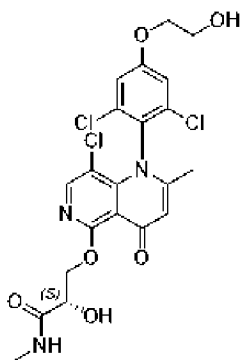
[337] К раствору 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамид (0,2 г, 0,41 ммоль) и этиленгликоля (0,1 г, 1,64 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (0,47 г, 1,44 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка Rediff и 0-3% метанола в дихлорметане) и препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-C18 (20 мм x 150 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,02%-ный аммиак в воде и ацетонитриле, градиентное элюирование), получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,065 г, выход: 34%). **С-11:** ЭРИ-МС масса/заряд: 528,2 $[M+H]^+$ ($R_t=1,37$ мин, ЖХ-метод 5); 1H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

[338] **Пример 12:** (R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид (соединение С-12)



[339] 0,01 г (грязно-белый порошок, выход: 10%) соединения в примере 12 получали аналогично примеру 13, используя О-бензил-D-серина вместо О-бензил-L-серина. **С-12:** ЭРИ-МС масса/заряд: 515,9 $[M+H]^+$ ($R_t=1,36$ мин, ЖХ-метод-6). 1H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm=8,51 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,64-4,57 (m, 2H), 4,49 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,17-4,14 (t, $J=4,4$ Гц, 2H), 3,90 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). Хиральная HPLC ($R_t=6,50$ min, хиральная HPLC способ 1): 99,0%.

[340] **Пример 13:** (S)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид (соединение С-13)



[341] Стадия 1: (S)-3-(Бензилокси)-2-гидроксипропановая кислота

[342] К раствору О-бензил-L-серина (10,0 г 51,23 ммоль) в 1,0М H₂SO₄ (123 мл) при 0°C по каплям добавляли 0,5М NaNO₂ в воде (300 мл; 290,98 ммоль) раствор в течение 1 ч при 0°C. Полученный таким образом раствор медленно нагревали до температуры окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь подщелачивали до pH 6-7, используя 1,0М NaOH в воде, и промывали, используя EtOAc. Водный слой подкисляли до pH 2, используя 1,0 М H₂SO₄, и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде бледно-желтого масла (9,71 г, выход: 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d₃) δ ppm=7,36-7,26 (m, 5H), 4,59 (dd, 2H, J= 2,8 Гц, 14,8 Гц), 4,38 (t, J= 3,6Hz, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H).

[343] Стадия 2: Метил-(S)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноат

[344] К (S)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропановой кислоте (9,7 г, 49,43 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C по каплям по каплям добавляли SOCl₂ (0,72 мл, 9,88 ммоль) за 5 минут при 0°C. Полученную таким образом реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. К этой реакционной смеси добавляли триметилортоформиат (10,81 мл, 98,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi-Flash, используя 80 г картридж Silicycle и 0-20% EtOAc в гексане, получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (8,58 г, выход: 83%). ЭРИ-МС масса/заряд: 211,10 [M+H]⁺, (Rt=1,09 мин, ЖХ-метод 3). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d₃) δ ppm=7,36-7,26 (m, 5H), 4,61 (d, 1H, J=12,0 Гц), 4,53 (d, J= 12,4 Гц, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (d, J= 3,6 Гц, 2H), 3,15 (d, J= 6,8 Гц, 1H).

[345] Стадия 3: Метил-(S)-3-(бензилокси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаноат

[346] В перемешиваемый раствор метил-(S)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноата (8,5 г, 40,41 ммоль) в дихлорметане (120 мл) при 0°C добавляли DMAP (0,99 г, 8,08 ммоль), имидазол (3,05 г, 44,85 ммоль). Полученный таким образом раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К этому раствору добавляли TBSCl (6,76 г, 44,86 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 44 ч.

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали соляным раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi-Flash, используя 80 г картридж Silicycle и 0-20% EtOAc в гексане, получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (12,4 г, выход: 95%). ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_3) δ ppm=7,31-7,26 (m, 5H), 4,58 (d, J= 2,1 Гц, 2H), 4,41 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (t, J=3,9 Гц, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

[347] Стадия 4: Метил-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропаноат

[348] К перемешиваемому раствору метил-(S)-3-(бензилокси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-пропаноата (6,0 г, 18,490 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 10%-ный палладий на угле (0,65 г). Полученную таким образом реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 1 атмосфера) в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через подушку из целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный материал очищали с помощью Combi-Flash, используя 40 г картридж Silicycle и 0-30% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде бесцветного масла (2,57 г, выход: 59%). ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_3) δ ppm=4,29 (t, J=4,5 Гц, 1H), 3,79 (d, J= 4,5 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,22 (t, J= 6,6 Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

[349] Стадия 5: (S)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид

[350] В раствор метил-(S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропаноата (2,5 г, 10,66 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 40% метиламин в метаноле (61,5 мл, 160,00 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 ч. Летучие вещества выпаривали под высоким вакуумом, получая указанный в заголовке продукт (2,2 г, неочищенный). Примечание: В ходе образования амида произошла миграция силильной группы с получением продукта, указанного в заголовке. ЭРИ-МС масса/заряд: 233,75 (M+H)⁺, (Rt=1,454 мин, ЖХ-метод 6). ^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d_3) δ ppm=4,15 (d, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

[351] Стадия 6: (S)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

[352] К раствору 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 1,0 г, 2,55 ммоль) и (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид (0,72 г 3,06 ммоль) в ацетонитриле (10 г) добавляли карбонат калия (0,88, 6,38 г), DMAp (0,06 г, 0,51 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при

пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 40 г колонка Rediff и 20-100% этилацетат в гексане), получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого полутвердого вещества (0,52 г, выход: 35%). ЭРИ-МС масса/заряд: 588,05 (M+H)⁺, (Rt=1,74 мин, ЖХ-метод 5). ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₃) δ ppm=9,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,65 (t, J= 2,7 Гц, 1H), 4,25 (d, J=2,7 Гц, 2H), 2,93 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), -0,05 (d, J=5,7 Гц, 6H).

[353] Стадия 7: (S)-3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

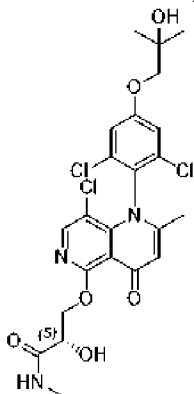
[354] В раствор (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (0,4 г, 0,68 ммоль), этиленгликоля (0,06 г, 1,02 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) во флаконе с закручивающейся крышкой для микроволновой обработки вносили карбонат цезия (0,44 г, 1,36 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в микроволновом реакторе Anton Parr в течение 30 минут. (Примечание: эту реакцию проводили четырьмя партиями по 0,1 г). Объединенные реакционные смеси разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью ЖХСД с использованием 24 г колонки Redisep и 20-100% этилацетат в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого полутвердого вещества (0,15 г, выход: 20%). ЭРИ-МС масса/заряд: 630,2 (M+H)⁺, (Rt=1,591 мин, ЖХ-метод 5). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*₃) δ ppm=9,21 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,03(s, 2H), 6,43(s, 1H), 5,65 (t, 1H, J=2,1 Гц), 4,17 (t, 2H, J=4 Гц), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,93 (d, 3H, J=4,84 Гц), 2,10 (d, 1H, J= 6 Гц), 1,97 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), -0,04 (m, 6H).

[355] Стадия 8: (S)-3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамид

[356] В раствор ((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (0,15 г, 0,24 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C добавляли 1,0 М TBAF в THF (0,36 мл, 0,36 ммоль). Полученную таким образом реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили холодной ледяной водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью Combi-Flash, используя 12 г силикагелевую колонку Redisep и 0-1,5% MeOH в дихлорметане, и затем очищали с помощью Combi-Flash с использованием 12 г силикагелевой колонки Redisep и 0-2% MeOH в дихлорметане, получая чистый требуемый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,038 г, выход: 31%). Примечание: При

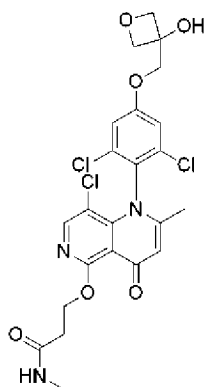
снятии защиты силильной группой произошла эфирная перестройка в указанном в заголовке соединении. **C-13**: МСВР *масса/заряд*: расч. 516,0496 [M+H]⁺, обнаруженное 516.0592. ЭРИ-МС *масса/заряд*: 515,9 [M+H]⁺ (Rt=1,35 мин, ЖХ-метод 6); ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,18 (t, J=4,2 Гц, 2H), 3,91 (t, J=4,5 Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). Хиральная HPLC (Rt=4,80 min, HPLC способ 1): 97,9%.

[357] **Пример 14:** **(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамида (соединение C-14)**



[358] К раствору (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида [стадия-6 примера 13] (0,5 г, 0,85 ммоль) и 2-метил-пропан-1,2-диола (0,15 г, 1,7 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (0,83 г, 2,55 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью Combi-Flash, используя 12 г силикагелевую колонку Redisep и 0-2% MeOH в дихлорметане и препаративной ВЭЖХ (колонка: ATLANTIS-T3 (250 мм x 19 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,1% HCOOH в воде и ацетонитриле; градиентное элюирование), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (0,003 г, выход: 3%). **C-14**: ЭРИ-МС *масса/заряд*: 544,10 [M+H]⁺ (Rt=1,10 мин, ЖХ-метод 3); ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,63-4,59 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). Хиральная HPLC (Rt=8,04 min, HPLC способ 2): 98,6%.

[359] **Пример 15:** **3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида (соединение C-15)**



[360] Стадия 1: 3-(Гидроксиметил)оксетан-3-ол

[361] В раствор 3-метиленоксетана (500 мг, 7,13 ммоль) в THF (1,0 мл) и H₂O (1,0 мл) при 0°C последовательно вносили тетраоксид осмия (4%) (0,1 мл, 7,13 ммоль) и H₂O₂ (50%) (1,0 мл, 16,32 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем ее разбавили 3 мл воды и отфильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали в ротационном испарителе при температуре 42°C и 50 мбар в течение 30 минут, получая указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm=4,63-4,48 (m, 4H), 3,70 (s, 2H).

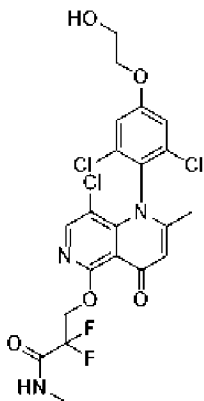
[362] Стадия 2: 3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

[363] В раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 1500 мг, 3,826 ммоль) и 3-гидрокси-N-метилпропанамид (512,9 мг, 4,974 ммоль) в CH₃CN (50 мл) вносили DMAP (233,7 мг, 1,913 ммоль) и K₂CO₃ (1586 мг, 11,48 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Затем ей давали охладиться до комнатной температуры, отфильтровали и промыли, используя MeOH. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-колонки 0-10% MeOH/DCM, получая указанное в заголовке соединение. ЭРИ-МС масса/заряд: 458,1 [M+H]⁺ (Rt=0,93 мин, ЖХ-метод 7).

[364] Стадия 3: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид

[365] В раствор 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамид (300 мг, 0,654 ммоль) и 3-(гидроксиметил)оксетан-3-ола (204 мг, 1,96 ммоль) в DMF (6 мл) вносили Cs₂CO₃ (1,07 г, 3,27 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. Затем ей давали охладиться до комнатной температуры, разбавляли, используя MeOH, и отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. **C-15**: ЭРИ-МС масса/заряд: 541,9 [M+H]⁺ (Rt=0,93 мин, ЖХ-метод 7), ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm=8,20 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,71-4,59 (m, 6H), 4,33 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H).

[366] **Пример 16**: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид

(соединение С-16)

[367] Стадия 1: 2,2-Дифтор-3-гидрокси-N-метилпропанамид

[368] В раствор этил-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (0,2 г, 0,65 ммоль) в MeOH (1,0 мл) в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой вносили 40%-ный метиламин в метаноле (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (0,12 г, выход: 40%). ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4D) δ ppm=6,49 (bs, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 2,93 (s, 3H).

[369] Стадия 2: 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид

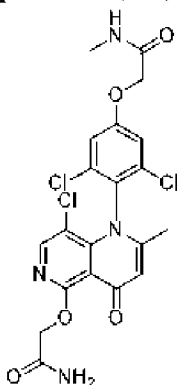
[370] В раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,35 г, 0,88 ммоль) и 2,2-дифтор-3-гидрокси-N-метилпропанамид (0,11 г, 0,79 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) вносили K₂CO₃ (0,3 г, 2,19 ммоль) и DMAP (0,03 г, 0,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД, используя 24 г колонку с картриджем Silicycle и 40-70% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,2 г, выход: 37%). ЭРИ-МС масса/заряд: 493,8 [M+H]⁺ (Rt=1,08 мин, ЖХ-метод 6).

[371] Стадия 3: 3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид

[372] К раствору 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамид (0,06 г, 0,12 ммоль) в DMF (3 мл) во флаконе для микроволновой обработки добавляли K₂CO₃ (0,04 г, 0,30 ммоль) и этиленгликоль (0,01 г, 0,18 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в микроволновом реакторе Anton Parr в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт

дважды очищали с помощью ЖХСД, используя 24 г картридж Rediser и 5-10%-ный метанол в дихлорметане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,008 г, выход: 15%). **C-16:** ЭРИ-МС масса/заряд: 536,05 [M+H]⁺ (Rt=0,83 мин, ЖХ-метод-3). ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,22 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,87-4,81 (m, 2H), 4,18 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,92 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[373] **Пример 17: 2-(4-(5-(2-Амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорфенокси)-N-метилацетамид (соединение C-17)**



[374] Стадия 1: 2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамид

[375] В раствор 1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-5,8-дихлор-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F2**, 5,0 г, 11,06 ммоль), K₂CO₃ (4,57 г, 33,18 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) в герметичной пробирке с завинчивающейся крышкой вносили 2-гидроксиацетамид (0,83 г, 11,06 ммоль) и DMAP (0,67 г, 5,53 ммоль). Содержимое герметично укупоренной пробирки перемешивали при температуре 75°C в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали, используя CH₃CN. Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью ЖХСД, используя 40 г колонку Rediser и 20-100% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (4,5 г, выход: 83%). ЭРИ-МС масса/заряд: 489,85 [M+H]⁺ (Rt=1,48 мин, ЖХ-метод 6).

[376] Стадия 2: (4-(5-(2-амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорфенил)бороновая кислота

[377] В дегазированный (аргоном) раствор 2-((1-(4-бром-2,6-дихлорфенил)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамида (4,0 г, 8,14 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,09 г, 12,21 ммоль) и ацетата калия (1,19 г, 12,21 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) в пробирке с закручивающейся крышкой вносили PdCl₂dppf.DCM (0,66 г, 0,81 ммоль). Содержимое герметично укупоренной пробирки перемешивали при температуре 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали через подушку из целита и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт в виде светло-коричневого твердого вещества (4,2 г, неочищенный). Полученный таким образом неочищенный продукт использовали на

следующей стадии без дальнейшей очистки. ЭРИ-МС масса/заряд: 456,0 [M+H]⁺ (Rt=1,38 мин, ЖХ-метод 1).

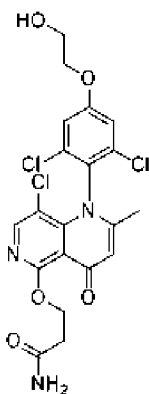
[378] Стадия 3: 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамид

[379] В раствор 4-(5-(2-амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4Н)-ил)-3,5-дихлорфенил)бороновой кислоты (2,5 г, 5,48 ммоль) в MeOH:воде (20 мл, 1:1) добавляли Montmorilite K-10 (2,25 г, 8,22 ммоль) и 30%-ную перекись водорода (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили избытком ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi-Flash, используя 24 г картридж Silicycle и 20-100% этилацетат в гексане, получая требуемый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (1,3 г, выход: 55%). ЭРИ-МС масса/заряд: 429,9 [M+H]⁺ (Rt=1,41 мин, ЖХ-метод 1).

[380] Стадия 4: 2-(4-(5-(2-Амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4Н)-ил)-3,5-дихлорфенокси)-N-метилацетамид

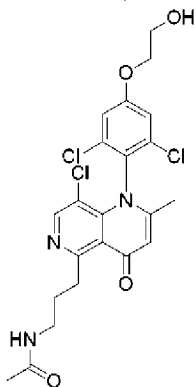
[381] В раствор 2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)ацетамида (0,1 г, 0,23 ммоль) в DMF (4 мл) вносили карбонат калия (0,96 г, 0,7 ммоль) и 2-бром-N-метилацетамид (0,05 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi-Flash, используя 12 г колонку с картриджем Redisep и 70-100% EtOAc в гексане, получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,035 г, выход: 38%). **С-17**: ЭРИ-МС масса/заряд: 499,0 [M+H]⁺ (Rt=1,37 мин, ЖХ-метод-1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm=8,27 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,94 (s, 3H).

[382] **Пример 18**: 3-((8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)пропенамид (соединение С-18)



[383] В раствор 250 мг (0,565 ммоль) 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-гидроксифенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)пропенамида [полученного аналогично стадиям 1-3 в примере 17 с использованием 3-гидроксипропанамида вместо 2-гидроксиацетамида] в DMF (5 мл) вносили карбонат серебра (0,46 г, 1,69 ммоль) и 2-бромэтанол (0,14 г, 1,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии Combi-Flash с использованием 12 г колонки Redisep и 20-100% EtOAc в гексане и последующей препаративной ВЭЖХ (колонка: GEMINI 250 мм x 21,2 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитриле, градиентное элюирование), получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,022 г, выход: 8%). **C-18:** ЭРИ-МС масса/заряд: 487,35 [M+1]⁺ (Rt=1,38 мин, ЖХ-метод-1). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm=8,23 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,52 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,14 (t, J= 3,9 Гц, 2H), 3,74 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,58 (t, J=6,0 Гц, 3H), 1,89 (s, 3H).

[384] **Пример 19: N-(3-(8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамид (соединение C-19)**



[385] **Стадия 1:** трет-Бутил-(3-(8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)карбамат

[386] В герметичный флакон с загруженным в него трет-бутил-аллилкарбаматом (241 мг, 1,53 ммоль) в 3 мл THF под N₂ по каплям вносили (1s,5s)-9-

борабицикло[3.3.1]нонан (0,5 М в THF) (3,32 мл, 1,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В колбу с загруженным в него 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-оном (промежуточное соединение **F1**, 500 мг, 1,28 ммоль), $PD(Ph_3P)_4$ (147 мг, 128 ммоль) и фосфатом калия (2,0 М раствор) (1,28 мл, 2,55 ммоль) в DMF (10,0 ммоль) в атмосфере N_2 с помощью шприца добавляли указанный выше раствор. Реакционную смесь нагревали при температуре $80^\circ C$ под N_2 в течение 2 часов. Затем его охлаждали до комнатной температуры, разбавляли, используя EtOAc, и промывали водой. Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-колонки EtOAc/гептан 0-100%, получая указанное в заголовке соединение. ЭРИ-МС масса/заряд: 514,3 $[M+H]^+$ ($Rt=1,20$ мин, ЖХ-метод 7).

[387] Стадия 2: 5-(3-аминопропил)-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она гидрохлорид

[388] В раствор трет-бутил (3-(8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)карбамата (582 мг, 1,13 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (2,83 мл, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при $23^\circ C$ в течение 2 часов. Концентрировали при пониженном давлении и остаток сушили под высоким вакуумом, получая указанное в заголовке соединение. ЭРИ-МС масса/заряд: 414,2 $[M+H]^+$ ($Rt=0,77$ мин, ЖХ-метод 7).

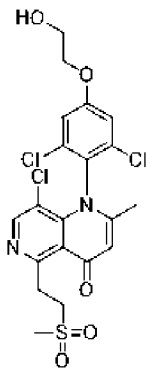
[389] Стадия 3: N-(3-(8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамид

[390] В раствор 5-(3-аминопропил)-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она гидрохлорида (490 мг, 1,00 ммоль) и уксусной кислоты (302 мг, 5,02 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TEA (712 мг, 7,03 ммоль) и NATU (497 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при $23^\circ C$ в течение 1 часа. Разбавляли, используя MeOH, и отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. ЭРИ-МС масса/заряд: 456,2 $[M+H]^+$ ($Rt=0,91$ мин, ЖХ-метод 7).

[391] Стадия 4: N-(3-(8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамид

[392] В раствор N-(3-(8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамида (200 мг, 0,44 ммоль) и этан-1,2-диола (81,5 мг, 1,31 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (428 мг, 1,31 ммоль). Смесь перемешивали при $23^\circ C$ в течение 16 часов. Ее разбавляли, используя MeOH, и отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. **C-19**: ЭРИ-МС масса/заряд: 498,1 $[M+H]^+$ ($Rt=0,79$ мин, ЖХ-метод 7), 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ ppm=8,49 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,57-3,44 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 2H перекрывание с пиком от растворителя.

[393] **Пример 20: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтилокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)этил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (соединение C-20)**



[394] Стадия 1: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[395] В перемешиваемый раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,4 г, 1,02 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трибутил(винил)олово (0,39 г, 1,22 ммоль) и затем продували газом N₂. К этому раствору добавляли **три-2-фурилфосфин (0,02 г, 0,1 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,09 г, 0,1 ммоль)**. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 24 г колонка, градиентное элюирование, 0-40% EtOAc в гексане), получая указанный в заголовке продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (0,21 г, выход: 54%). ЭРИ-МС масса/заряд: 384,40 [M+3H]⁺ (Rt=1,54 мин, ЖХ-метод 1).

[396] Стадия 2: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

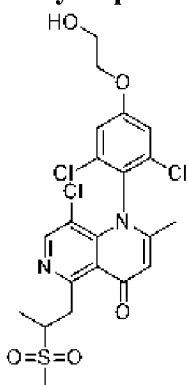
[397] К раствору 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,2 г, 0,521 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли этиленгликоль (0,04 г, 0,63 ммоль) и K₂CO₃ (0,22 г, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка, градиентное элюирование, 0-10% MeOH в дихлорметане), получая требуемый продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (0,1 г, выход: 48%). ЭРИ-МС масса/заряд: 424,90 [M+1H]⁺ (Rt=1,45 мин, ЖХ-метод 6).

[398] Стадия 3: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)этил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[399] В раствор 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-винил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,08 г, 0,19 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли метансульфинат натрия (0,19 г, 1,89 ммоль) и уксусную кислоту (0,01 г, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X SELECT, 250 мм x 19 мм, 5,0 мкм), подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитрил; градиентное элюирование), получая указанный в заголовке продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,04 г, выход: 56%). **C-20**: ЭРИ-МС масса/заряд: 504,95 [M+1H]⁺ (Rt=1,38 мин, ЖХ-метод-6). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm=8,59 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,99 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,17 (t, J= 4,8 Гц, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

[400] **Пример 21: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (соединение C-21)**



[401] Стадия 1: 5-Аллил-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[402] В перемешиваемый раствор 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (промежуточное соединение **F1**, 0,05 г, 1,28 ммоль) в THF (5 мл) добавляли трибутил(аллил)олово (0,51 г, 1,53 ммоль) и затем продували газом N₂. К этому раствору добавляли три-**2-фурилфосфин (0,03 г, 0,13 ммоль)** и **Pd₂(dba)₃ (0,12 г, 0,13 ммоль)**. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка, градиентное элюирование, 20-100% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бледно-желтого твердого вещества (0,27 г, выход: 53,25%). ЭРИ-МС масса/заряд: 397,0 [M+1H]⁺ (Rt=1,77 мин, ЖХ-метод 5).

[403] Стадия 2: 5-Аллил-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

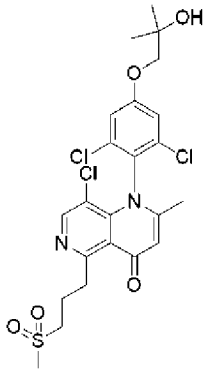
[404] В раствор 5-аллил-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,25 г, 0,63 ммоль) в DMF (3 мл) вносили этиленгликоль (0,05 г, 0,75 ммоль) и K₂CO₃ (0,26 г, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические фазы один раз промывали холодной водой, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью ЖХСД (Combi-Flash, 12 г колонка,

градиентное элюирование, 0-10% MeOH в дихлорметане), получая требуемый продукт в виде грязно-белого твердого вещества (0,24 г, выход: 87%). ЭРИ-МС масса/заряд: 441,2 $[M+3H]^+$ (Rt=0,48 мин, ЖХ-метод 4).

[405] Стадия 3: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[406] В раствор 5-аллил-8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (0,23 г, 0,52 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли метансульфинат натрия (0,53 г, 5,23 ммоль) и уксусную кислоту (0,03 г, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge C18, 20 мм x 150 мм, 5,0 мкм); подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде и ацетонитрил; градиентное элюирование), получая смесь энантиомеров в виде грязно-белого твердого вещества (0,1 г, выход: 45%). Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка: LUX AMYLOSE-2, 250 мм x 21,2 мм, 5,0 мкм, гексан и 0,1% муравьиной кислоты в EtOH: MeOH (1:1); изократическое элюирование], получая быстро элюируемый энантиомер в виде грязно-белого твердого вещества (0,03 г, выход: 22% на основе одного энантиомера). С-21: ЭРИ-МС масса/заряд: 519,1 $[M+H]^+$ (Rt=0,44 мин, ЖХ-метод-4). ¹H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ ppm=8,54 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,19 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,92 (t, J= 5,1 Гц, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,34(d, J=7,2 Гц, 3H).

[407] **Пример 22: 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (соединение С-22)**



[408] Стадия 1: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-(3-(метилтио)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[409] В герметично закупоренный флакон с загруженным в него аллил(метил)сульфаном (0,202 мл, 1,837 ммоль) в 3 мл THF под N₂ по каплям добавляли 9-BBN (0,5 М в THF) (3,98 мл, 1,990 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В колбу с загруженным в нее 5,8-дихлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-4(1H)-оном (промежуточное соединение **F1**, 600 мг, 1,530 ммоль), K₃PO₄ (2,0 М) (1,530 мл, 3,06 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (177 мг, 0,153 ммоль) в DMF (15 мл) под N₂ с помощью шприца добавляли вышеуказанный раствор. Реакционную

смесь нагревали при 80°C под N₂ в течение 2 часов. Затем ей давали охладиться до комнатной температуры, разбавляли, используя EtOAc, и промывали водой. Водный слой экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, указанное в заголовке. Его использовали на следующей стадии без очистки. ЭРИ-МС масса/заряд: 445,0 [M+H]⁺ (Rt=1,17 мин, ЖХ-метод 7).

[410] Стадия 2: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[411] К раствору Oxone (1881 мг, 3,06 ммоль) в H₂O (50 мл) и MeOH (25 мл) по каплям добавляли 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-(3-(метилтио)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он (682 мг, 1,53 ммоль) в MeOH (25 мл). Смесь перемешивали при 23°C в течение 4 часов. Затем ее сконцентрировали при пониженном давлении примерно до 50 мл и трижды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью флеш-колонки с 0-100% EtOAc/гептан, получая указанное в заголовке соединение. ЭРИ-МС масса/заряд: 476,9 [M+H]⁺ (Rt=0,94 мин, ЖХ-метод 7).

[412] Стадия 3: 8-Хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-он

[413] В раствор 2-метилпропан-1,2-диола (113 мг, 1,256 ммоль) и 8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она (200 мг, 0,419 ммоль) в DMF (4 мл) вносили Cs₂CO₃ (409 мг, 1,256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Затем ей давали охладиться до комнатной температуры, разбавляли, используя MeOH, и отфильтровывали. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение. **C-22**: ЭРИ-МС масса/заряд: 547,3 [M+H]⁺ (Rt=0,91 мин, ЖХ-метод 7), ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ ppm=8,54 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

[414] **Пример 23: Анализ активности GIRK1/4**

[415] Активность GIRK1/4 соединения в соответствии с настоящим изобретением оценивали с помощью следующих способов *in vitro*.

[416] **Буферы**

Внешний буфер: 10 mM NaCl, 50 mM глюконат Na, 80 mM глюконат K, 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM глюкоза, pH 7,4; осмоляльность 300-310 осмоль/л.

Внутренний буфер: 30 mM KCl, 100 mM глюконат K, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 1 mM EGTA, 10 mM NaCl, pH 7,2; осмоляльность 284-292 осмоль/л.

[417] **Соединения:**

Получают серию семикратных разбавлений соединения (от 10 mM до 20 мкM) в 100% DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах.

Пропафенон (Sigma Aldrich, номер по каталогу P4670) применяют в качестве

положительного контроля и DMSO в качестве нейтрального контроля.

Ресуспенсируют 1 мкл соединений в DMSO в 66,7 мкл внешнего буфера в 384-луночном полипропиленовом планшете и загружают в часть планшета 1 Quattro от Molecular Devices.

[418] Подготовка Quattro к работе:

Загружают 384-луночный планшет для фиксации потенциала в популяции клеток (Patch Plate®) (Molecular Devices № 9000-0902) в Quattro.

Заполняют емкость для Quattro F-промывки 20% DMSO и 50% EtOH.

Заполняют емкость для буфера Quattro внешним буфером.

Присоединяют флакон для внутреннего буфера к трубке для внутреннего буфера Quattro.

Присоединяют бутылку с PBS (фосфатно-солевой буферный раствор, без Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺, pH 7,4) к станции промывания F-головки и E-головки на Quattro.

[419] Антибиотик

Ресуспенсируют 5,1-5,8 мг амфотерицина В (Sigma Aldrich, номер по каталогу A2411) в 175 мкл DMSO.

Добавляют полученный раствор к 50 мл внутреннего буфера и присоединяют к порту для трубок с антибиотиком на Quattro.

[420] Клетки

Применяют клетки HEK293, устойчиво экспрессирующие GIRK1/4 (полученные от ChanTest, 14656 Neo Parkway, Cleveland, Ohio 44128), выращенные до ~80% конфлюентности в следующей среде для культивирования клеток: DMEM, содержащий 10% (об./об.) фетальную бычью сыворотку, пенициллин/стрептомицин (при концентрации «1X» из исходного 100X раствора), 0,5 мг/мл G418 и 0,1 мг/мл зеоцина.

Клетки разделяют с помощью Detachin (Genlantis, 11011 Torreyana, San Diego, CA 92121), промывают, используя PBS (без Ca⁺⁺ и Mg⁺⁺), и ресуспенсируют во внешнем буфере (конечный объем 5 мл при $2,0-2,1 \times 10^6$ клеток/мл)

Загружают в Quattro емкость для клеток.

[421] Протокол анализа:

Управление Quattro осуществляли, используя программное обеспечение IonWorks v2 для выполнения следующих действий:

Добавляли 3,5 мкл клеток плюс 3,5 мкл наружного буфера в лунки Quattro Patch Plate®

Осуществляют циркуляцию амфотерицина В и внутреннего буфера в среде клеток.

Применяли следующий протокол для электрического напряжения: импульс 1: 15 мВ в течение 300 миллисекунд (мс), затем импульс 2: -120 мВ в течение 400 мс, затем импульс 3: -15 мВ в течение 400 мс, и наконец импульс 4: -120 мВ в течение 40 мс в течение 500 мс (это линейное изменение напряжения).

Измеряли величину входящего калиевого тока в момент времени 1200-1220 мс от начала импульса 1 (т.е. в ходе фазы линейного изменения напряжения).

Добавляли 3,5 мкл разбавленных соединений (или DMSO) в лунки и повторяли стадии с-d (конечные концентрации соединений составляли от 50 мкМ до 0,1 мкМ, и каждую концентрацию тестировали в четырех повторностях, т.е., в 4 отдельных лунках).

Разность между величиной тока перед и после добавления соединения позволяет измерять ингибирование GIRK1/4.

[422] **Анализ данных**

[423] Значения IC₅₀ рассчитывали путем построения графика процента уменьшения тока (нормализованного только по DMSO контролю) в виде зависимости от концентрации соединения, используя стандартное программное обеспечение для анализа данных.

[424] С помощью анализа исследования, описанного выше, соединения данного изобретения продемонстрирована ингибирующая активность в соответствии с таблицей 5, представленной ниже.

[425] **Пример 24: Фармакокинетические свойства**

[426] Фармакокинетические свойства соединений у крыс оценивали в следующих исследованиях *in vivo*, как описано ниже.

[427] **Животные**

<i>Виды, линия, пол</i>	Крыса, Spargue Dawley/CD, самец
<i>Возраст/вес тела</i>	8-10 недели/240-320 грамм
<i>Животная модель</i>	Двойная яремная вена, канюлированная
<i>Число животных</i>	3 крысы/доза/путь введения в дискретном (не перекрестном) исследовании. В случае перекрестного исследования n=3 как для IV, так и для PO групп. Животных размещали по три на клетку перед операцией, в полипропиленовых клетках (площадь 864 кв. см, высота 18 см), содержащих подстилку из облученных кочерыжек кукурузы и резаной бумаги.
<i>Условия содержания</i>	В течение всего исследования температуру поддерживали в пределах 22 ± 3°C при относительной влажности в пределах 30-70%. 12-часовой световой и 12-часовой темный световой цикл поддерживали во всех комнатах с помощью автоматических таймеров.
<i>Кормление/Вода</i>	Животные имели свободный доступ к пище и воде на протяжении всего эксперимента.

[428] **Животная модель**

[429] По крайней мере за четыре дня до первого введения препарата крысам (250-350 г) проводили анестезию и в асептических условиях хирургически имплантировали

катетеры в левую и правую яремные вены (один для сбора крови, а другой для внутривенных инъекций). Катетеры были выведены наружу и зафиксированы на шее. Для обезболивания животные получали анальгетики перед операцией, а затем дважды в соответствующее время после операции. Свободно перемещающихся животных, оснащенных катетерами, содержали в макролоновых клетках, со свободным доступом к корму и воде на протяжении всего эксперимента. После фазы восстановления, длившейся не менее 4 дней, одно исследуемое соединение вводили внутривенно или перорально, на основе индивидуальной массы тела.

[430] *Экспериментальные условия*

[431] **Масса тела**

[432] Крыс взвешивали до введения дозы и вес записывали в файл исходных данных.

[433] **Рецептура**

[434] Внутривенное введение

[435] Исследуемые образцы вводили в виде раствора в NMP:PEG 200 (10:90 об./об.). Исследуемые образцы, для которых невозможно получить раствор, были признаны непригодными и не использовались при дискретном или кассетном дозировании.

[436] Пероральное введение

[437] Исследуемые образцы вводили в виде суспензии в MC:Tween 80:вода (0,5:0,1:99,4 масс./об./об.).

[438] **Режим дозирования**

[439] Внутривенное введение

[440] Исследуемый образец вводили в виде раствора и в виде болюсной инъекции или в виде короткого внутривенного вливания (30 секунд) через катетер в левой яремной вене крысам, находящимся в сознании. Объем дозы составлял 0,5 мл/кг массы тела. Было отмечено точное время начала и окончания дозировки и точный объем дозы. Использовали пластиковый шприц и/или пластиковую трубку для вливаний.

[441] Пероральное введение

[442] Исследуемый образец вводили в виде раствора или суспензии в пищевод через желудочный зонд крысам, находящимся в сознании. Объем дозы составлял 5 мл/кг массы тела. Было отмечено точное время начала дозирования и точный объем дозы.

Группа, путь введения и целевые дозы

План исследования	Группы	Количество животных	Идентификация животных		Путь введения	Доза (мг/кг)
			Идентификация	Идентификация		
Дискретное перекрестное)	не I	3	1-3		Внутривенно	0,3-1
	II	3	4-6		Перорально	3

Перекрестное	I	3	1-3	Внутривенно и перорально	0,3-1 (IV) 3 (PO)
Дозы для дискретного и кассетного исследования					
Вид	Применение в дискретном исследовании	Применение в кассетном исследовании	Путь введения	IV доза каждого соединения (мг/кг)	PO доза каждого соединения (мг/кг)
Крыса	Да	Да	IV	0,3	н/п
Крыса	Да	Нет	IV	1	н/п
Крыса	Да	Да	PO	н/п	3
Крыса	Да	Да	IV/PO	0,3	3
Крыса	Да	Нет	IV/PO	1	3

[443] Клинические признаки

[444] Животных проверяли до и после дозирования и регистрировали любые наблюдаемые клинические признаки.

[445] Взятие проб

[446] Пробы крови (20 мкл) брали из катетера в правой яремной вене (JV) канюлированных животных (если катетер JV становится непроходимым во время ФК эксперимента (т.е. после дозирования), кровь в исключительных случаях могла быть взята путем пункции хвостовой вены, что должна быть четко указано в наблюдениях в ходе жизненного цикла и данных исследования) в пробирки, содержащие 10% крови 2% W/V K2 EDTA (2,0 мг/мл) с различными временными интервалами. Кровь брали после введения внутривенной дозы в моменты времени 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 и 24 часа после введения дозы. Кровь после PO дозирования брали в моменты времени 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 и 24 часа после введения дозы.

[447] Важно, чтобы были записаны точные дозировки и время взятия проб. Временные точки могут быть изменены по мере необходимости при надлежащем обосновании. После последнего момента времени взятия проб крыс подвергали эвтаназии с использованием CO₂.

[448] Пробы крови немедленно помещали на лед и замораживали при -20°C или ниже и хранили до анализа. Пробирки хранили в пластиковом пакете/штативе для хранения с нанесенным на них наименованием вещества, номером пробы, номером исследования, путем введения, временными точками и датой.

[449] Биоанализ

[450] Биоанализ рецептуры

[451] Аликвоту каждого лекарственного препарата отбирали, разводили соответствующим образом и анализировали концентрацию лекарственного средства. Наблюдаемую концентрацию масштабировали с учетом степени разбавления для

определения конечной концентрации.

[452] Биоанализ проб крови

[453] Концентрации соединений в цельной крови количественно оценивали с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). 20 мкл каждой пробы крови осаждали, используя 100 мкл ацетонитрила, содержащего общие внутренние стандарты (карбамазепин/телмисартан/верапамил; $c=50$ нг/мл). Пробы энергично встряхивали, затем центрифугировали (5 мин, 4°C). Надосадочную жидкость (80 мкл) переносили в чистый 96-луночный планшет и смешивали с 80 мкл воды.

[454] Пробы впрыскивали (1-20 мкл) в подходящие аналитические колонки, используя различные изократические методы и расходы. Подвижные фазы обычно состояли из 0,1% муравьиной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (растворитель В) с дополнительными модификаторами, если это необходимо. Соединения и внутренние стандарты элюировали с различным временем удерживания. Системы ВЭЖХ были соединены с масс-спектрометрами. Анализ МС/МС проводили с использованием электрораспылительной ионизации (ЭРИ), обычно в режиме положительной ионизации. Соединения и внутренние стандарты контролировали с помощью мониторинга множественных реакций (ММР).

[455] Стандартные кривые, используемые для количественного анализа проб, варьировались в пределах нескольких логарифмических единиц. Нижний предел количественного анализа (LLOQ) в крови определяли и использовали в качестве точки отсечения для чувствительности анализа. Известные количества соединений вносили в кровь для создания образцов контроля качества с шестью известными концентрациями в одной повторности. Точность определения концентрации в пробах крови *in vivo* считали приемлемой, если точность внутреннего анализа, полученная для образцов контроля качества, находилась в пределах от 70-130% от ожидаемых концентраций. Затем из данных о концентрации в определенные моменты времени рассчитывали фармакокинетические параметры с помощью некомпартментного регрессионного анализа с использованием программы подгонки, разработанной своими силами.

[456] **Фармакокинетический анализ**

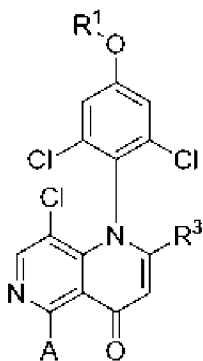
[457] Из данных о концентрации в определенные моменты времени рассчитывали фармакокинетические параметры с помощью некомпартментного регрессионного анализа с использованием программы подгонки, разработанной своими силами.

AUC_{last} относится к области под кривой концентрации относительно времени от $t=0$ до t_{last} (последней временной точки). Эти данные были рассчитаны от $t=0$ до t_{last} с использованием линейного метода трапеций, линейно-логарифмического метода трапеций (когда распад между временными точками моноэкспоненциальный) или комбинации обоих. Таким образом, выбор метода был по усмотрению аналитика ФК (например, MAP PTM).

CL (мл/мин/кг)	<p>Клиренс (CL) рассчитывали как доза/AUC_{inf} после введения внутривенной дозы.</p> <p>Внесосудистую биодоступность F предпочтительно рассчитывать как нормализованное отношение дозы внесосудистого AUC_{inf} к внутривенному AUC_{inf}. Далее приведен пример расчета для вещества, дозированного перорально:</p> $F = [AUC_{infPO} / PO \text{ доза}] / [IV AUC_{inf} / IV \text{ доза}] \times 100\%$ <p>В случае перекрестных исследований F рассчитывали для каждого животного.</p>
F (%)	<p>Для исследований с серийным отбором проб, но не перекрестных исследований, средний показатель внутривенной AUC_{inf} использовали для расчета биодоступности для каждого животного, получавшего дозирование внесосудистым путем.</p> <p>Если функция AUC_{inf} недоступна (либо из-за того, что значение λz не определено, либо из-за того, что экстраполяция AUC к бесконечности превысила 25% AUC_{inf}), то AUC_{last} при расчете заменяли на AUC_{inf}.</p>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-OH$, $-C(O)NHR^a$ и 4-6-членного гетероцикла, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ качестве заместителя;

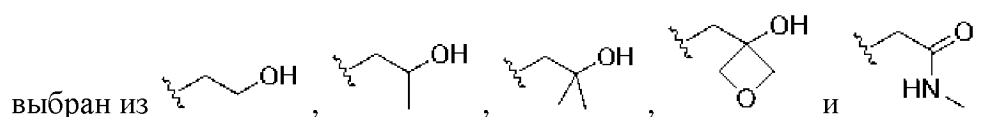
A представляет собой $-OR^2$ или (C_1-C_6) алкил, необязательно содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-SO_2(C_1-C_4)$ алкил, $-NHC(O)R^b$ и $-C(O)NHR^c$;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, содержащий один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)R^d$ и $-C(O)NHR^e$, где (C_1-C_6) алкил дополнительно необязательно содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из галогена, $-OH$ и $-CN$;

Каждый из R^a , R^b , R^c , R^d и R^e независимо выбран из H и (C_1-C_6) алкила, необязательно содержащего один или несколько $-OH$ в качестве заместителей; и

R^3 представляет собой (C_1-C_4) алкил.

2. Соединение согласно п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1

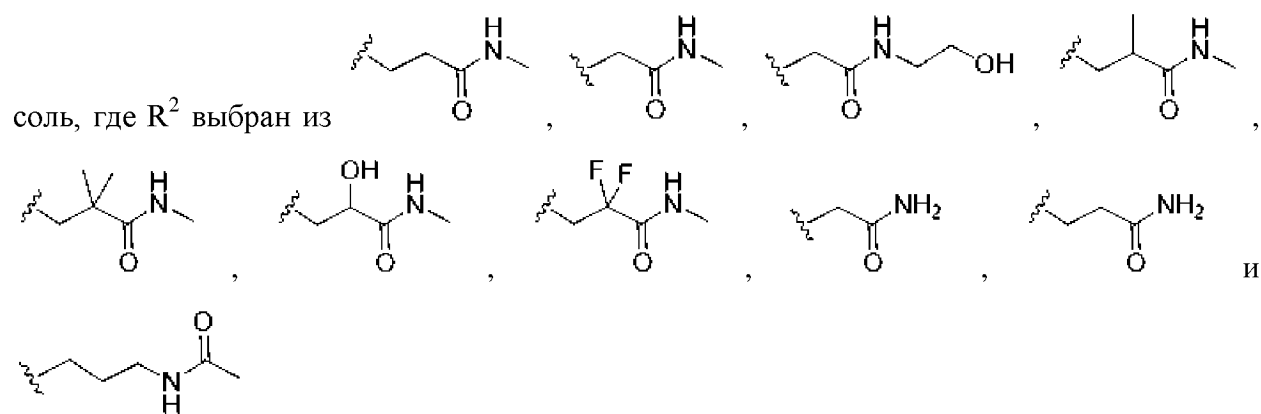


3. Соединение согласно п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой $-OR^2$.

4. Соединение согласно любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^e выбран из H и (C_1-C_4) алкила, который необязательно содержит один или несколько $-OH$ в качестве заместителя.

5. Соединение согласно любому из п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, который содержит один или несколько заместителей, независимо выбранных из $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ и $-C(O)NH_2$, и где (C_1-C_4) алкил дополнительно необязательно содержит одним или несколькими заместителями, независимо выбранных из галогена, $-OH$ и $-CN$.

6. Соединение согласно любому из п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая



7. Соединение согласно любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -CH₃.

8. Соединение согласно п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида;

2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамида;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида;

2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамида;

2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилацетамида;

(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида;

(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамида;

(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2-диметилпропанамида;

N-(2-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)этил)ацетамида;

(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксипропокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N,2,2-триметилпропанамида;

(R)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамида;

(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамида;

(S)-3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-4-

оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2-гидрокси-N-метилпропанамида;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-2,2-дифтор-N-метилпропанамида;

2-(4-(5-(2-амино-2-оксоэтокси)-8-хлор-2-метил-4-оксо-1,6-нафтиридин-1(4H)-ил)-3,5-дихлорфенокси)-N-метилацетамида;

3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)пропанамида;

N-(3-(8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)пропил)ацетамида;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)этил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она;

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-5-(2-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она; и

8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-2-метил-5-(3-(метилсульфонил)пропил)-1,6-нафтиридин-4(1H)-она.

9. Соединение согласно любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение находится в кристаллической форме, выбранной из его свободной, гидратированной, сольватированной, полиморфной и сокристаллической формы.

10. Соединение согласно п. 9, где указанное соединение представляет собой 3-((8-хлор-1-(2,6-дихлор-4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-2-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-5-ил)окси)-N-метилпропанамида в любой из следующих кристаллических форм:

(i) свободной кристаллической форме, названной модификацией А-1, характеризующейся тем, что эта указанная кристаллической форма, имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d Å	Относительная интенсивность %
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19

7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

(ii) гидратированной кристаллической форме, названной модификацией А-2, характеризующейся тем, что эта указанная кристаллической форма, имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d \AA	Относительная интенсивность %
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3
3	15,2	5,81	4
4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

(iii) гидратированной кристаллической форме, названной модификацией А-3, характеризующейся тем, что эта указанная кристаллической форма, имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d \AA	Относительная интенсивность %
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33

7	25,9	3,44	20
8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

(iv) гидратированной кристаллической форме, названной модификацией А-4, характеризующейся тем, что эта указанная кристаллической форма, имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d \AA	Относительная интенсивность %
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19
7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

(v) гидратированной кристаллической форме, названной модификацией А-5, характеризующейся тем, что эта указанная кристаллической форма, имеет картину порошковой рентгеновской дифракции, содержащую четыре или более значения 2θ ($\pm 0,1$ градуса), которые измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $1,5418 \text{ \AA}$ при температуре примерно 22°C , выбранные из значений 2θ , приведенных в следующей таблице:

№	Угол 2θ	Величина d \AA	Относительная интенсивность %
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14
3	14,9	5,96	21
4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84

8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

11. Фармацевтический состав, содержащий соединение согласно любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

12. Фармацевтический состав согласно п. 11, дополнительно содержащий по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство, выбранное из антиаритмических средств I класса, антиаритмических средств II класса, антиаритмических средств III класса, антиаритмических средств IV класса, антиаритмических средств V класса, сердечных гликозидов и других лекарственных средств, влияющих на рефрактерность предсердий; модуляторов гемостаза, антитромботических средств; ингибиторов тромбина; ингибиторов фактора VIIa; антикоагулянтов, ингибиторов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина; антитромбоцитарных средств, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов рецептора аденозиндифосфата (АДФ), ингибиторов фосфодиэстеразы, гликопротеина ПВ/ПА, ингибиторов обратного захвата аденозина; средств против дислипидемии, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, других снижающих уровень холестерина средств; веществ, усиливающих выведение желчных кислот; ингибиторов абсорбции холестерина; ингибиторов транспортного белка холестерина эфиров (СЕТР); ингибиторов транспортной системы желчных кислот в подвздошной кишке (ингибиторов IBAT); смол, связывающих желчные кислоты; никотиновой кислоты и ее аналогов; антиоксидантов; омега-3 жирных кислот; гипотензивных средств, в том числе антагонистов адренорецептора, бета-блокаторов, альфа-блокаторов, смешанных альфа-/бета-блокаторов; агонистов адренорецептора, альфа-2 агонистов; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов кальциевого канала; антагонистов рецептора ангиотензина II; антагонистов рецептора альдостерона; адренергических лекарственных средств центрального действия, центральных альфа-агонистов и диуретических средств; средств против ожирения, ингибиторов липазы поджелудочной железы, модуляторов микросомального транспортного белка (МТР), ингибиторов диацилглицеринацилтрансферазы (DGAT), антагонистов каннабиноидного рецептора (СВ1); инсулина и аналогов инсулина; средств, повышающих секрецию инсулина; средств, которые улучшают действие инкретина, ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-4), агонистов глюкагоноподобного пептида-I (GLP-1); инсулин-сенситизирующих средств, агонистов гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), средств, которые модулируют баланс глюкозы в печени, ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторов гликогенфосфорилазы, ингибиторов киназы гликогенсинтазы, активаторов глюкокиназы; средств, предназначенных для уменьшения/замедления абсорбции глюкозы в кишечнике, ингибиторов альфа-глюкозидазы; средств, которые являются антагонистами по отношению к действию глюкагона или уменьшают его секрецию, аналогов амилина; средств, которые

предупреждают повторную абсорбцию глюкозы в почках, и ингибиторов натрий-зависимого транспортера глюкозы 2 (SGLT-2).

13. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического состава согласно п. 11 или п. 12.

14. Способ согласно п.13, где заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4.

15. Способ согласно п. 13 или п. 14, где заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, выбирают из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

16. Способ поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического состава согласно п. 11 или п. 12.

17. Способ согласно любому из пп. 13-16, где введение соединения или фармацевтического состава осуществляют перорально.

18. Соединение согласно любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический состав согласно п. 11 или п. 12 для применения в качестве лекарственного препарата.

19. Соединение согласно любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический состав согласно п. 11 или п. 12 для применения в лечении заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, где заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

20. Соединение согласно любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтический состав согласно п. 11 или п. 12 для применения для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

21. Соединение согласно любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтический состав согласно п. 11 или п. 12 для применения в

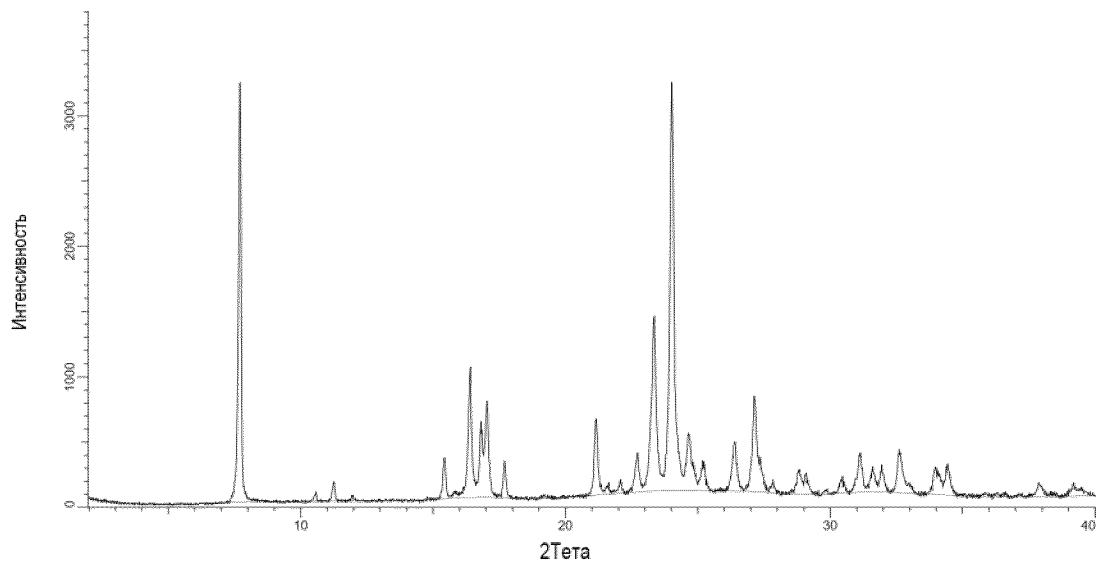
изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, где заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

22. Применение соединения согласно любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического состава согласно п. 11 или п. 12 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, поддающегося лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, где заболевание или расстройство, поддающееся лечению путем подавления активности рецептора GIRK1/4, выбрано из сердечной аритмии, фибрилляции предсердий, брадиаритмии, брадикардии, блокады сердца, синдрома слабости синусового узла, парасимпатической гиперактивации, первичного гиперальдостеронизма, гипотонии и вазовагального обморока.

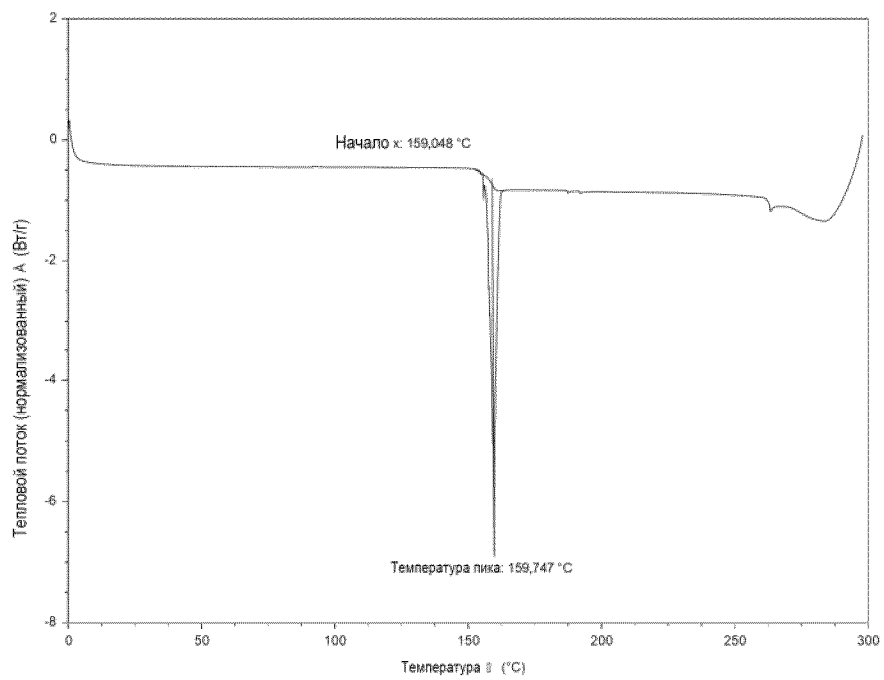
23. Применение соединения согласно любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтического состава согласно п. 11 или п. 12 для поддержания синусового ритма после кардиоверсии у пациента с постоянной или недавно начавшейся фибрилляцией предсердий или предотвращения рецидива у пациента с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

По доверенности

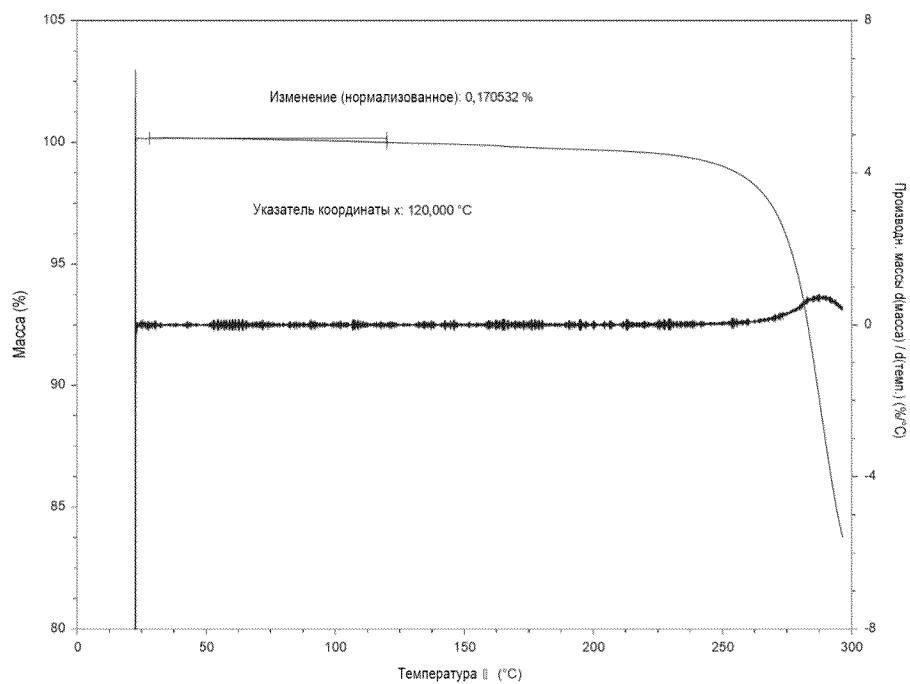
Фигура А1-1. XRPD модификации А-1 из примера 1



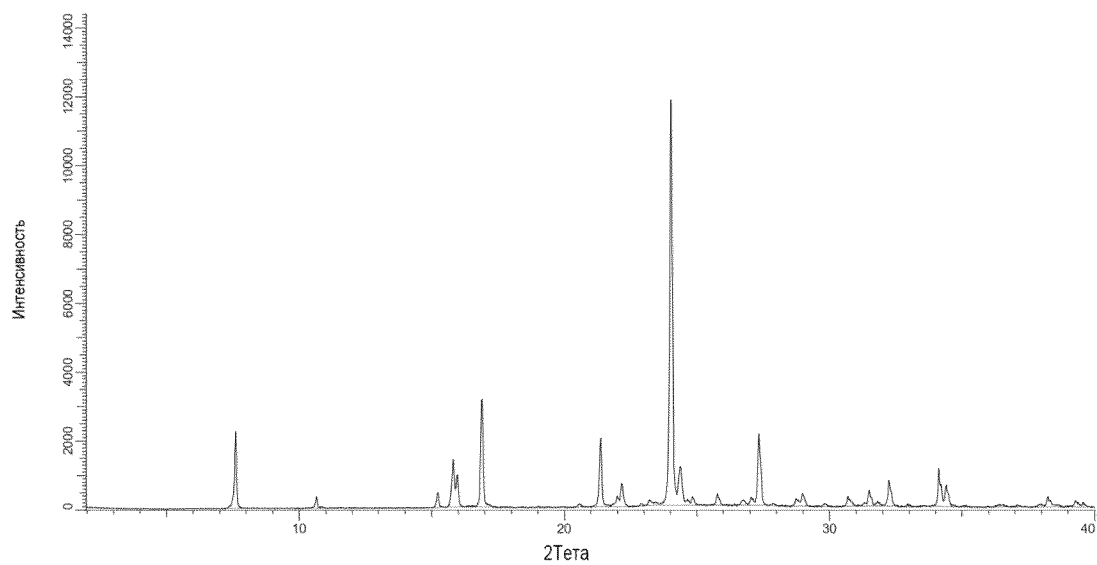
Фигура А1-2. ДСК модификации А-1 из примера 1



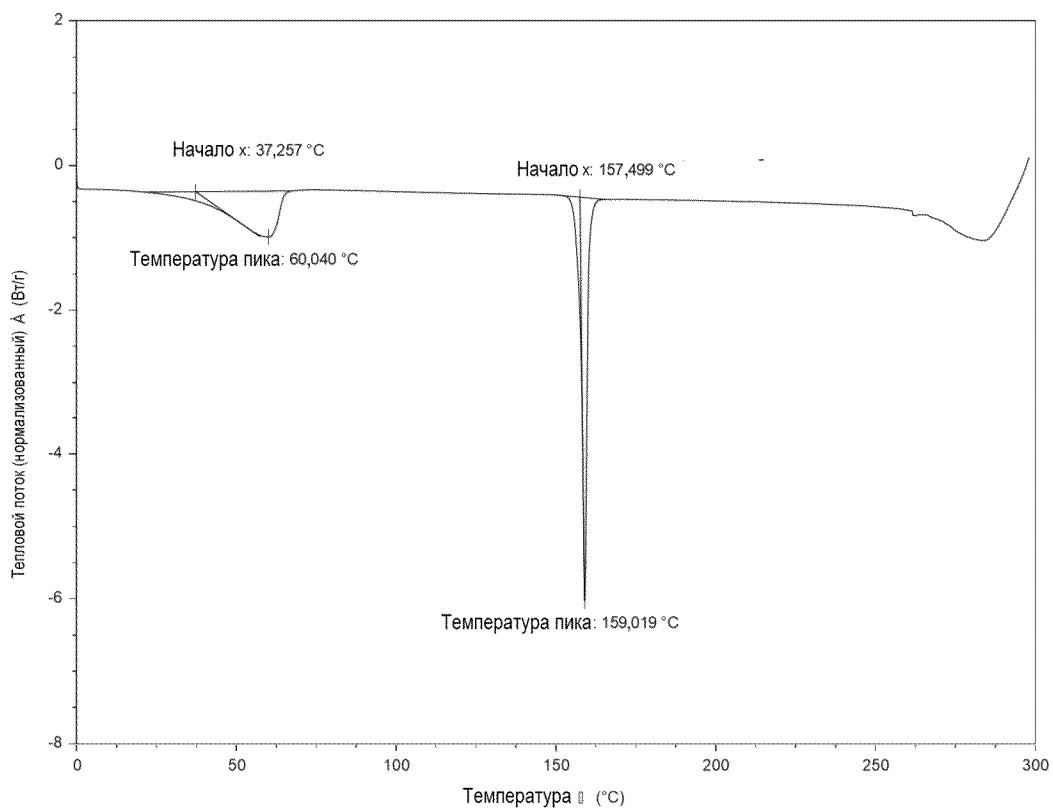
Фигура А1-3. ТГА модификации А-1 примера 1



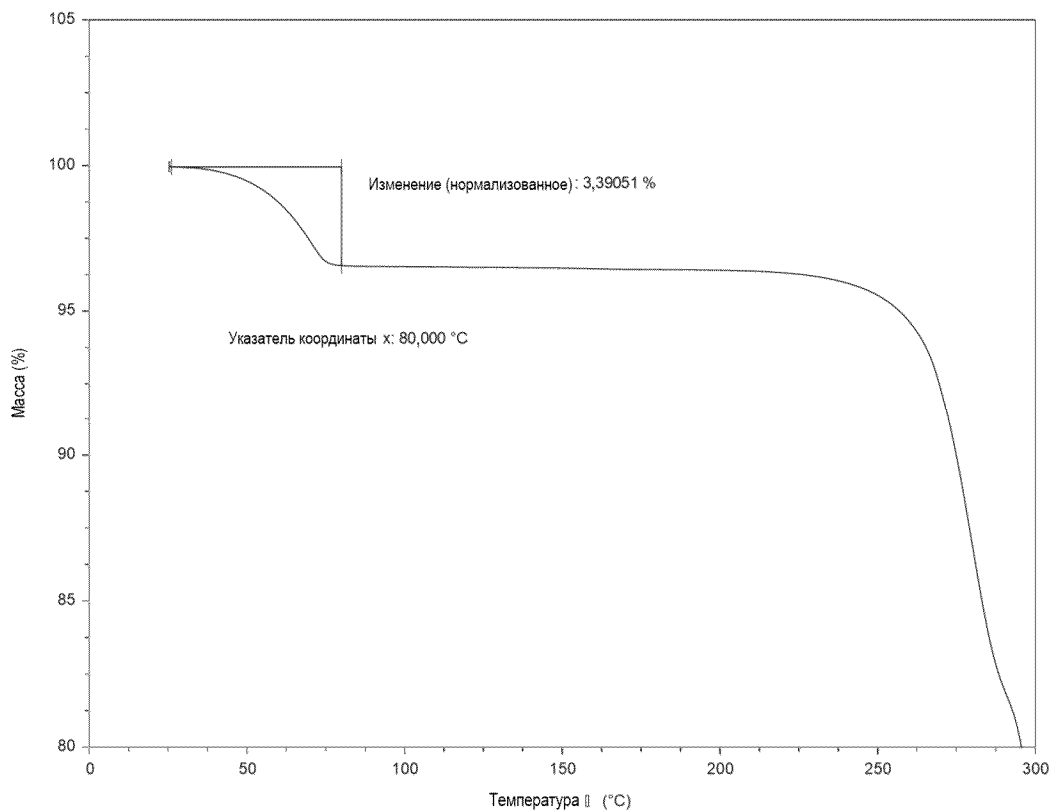
Фигура А2-1. XRPD модификации А-2 из примера 1



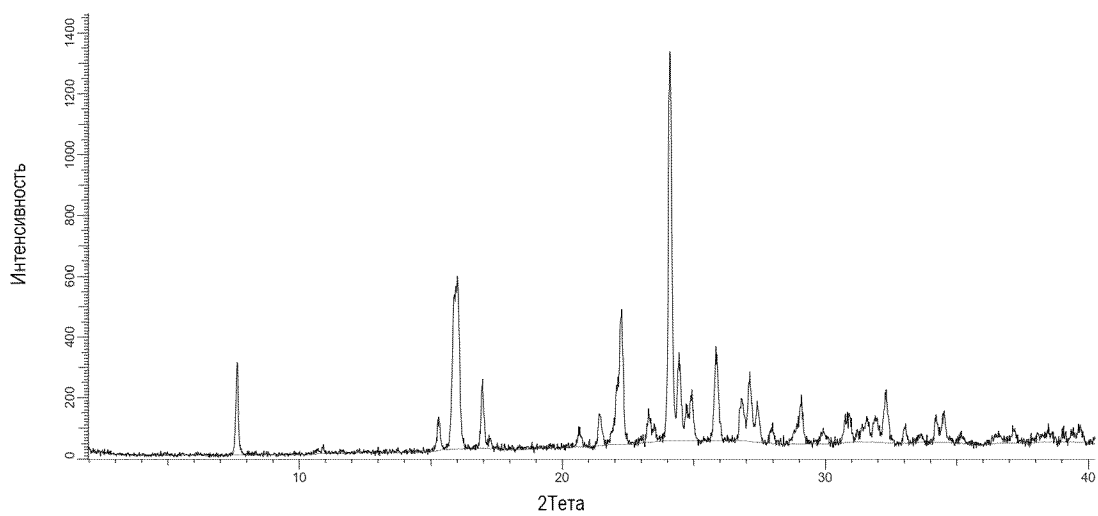
Фигура А2-2. ДСК модификации А-2 из примера 1



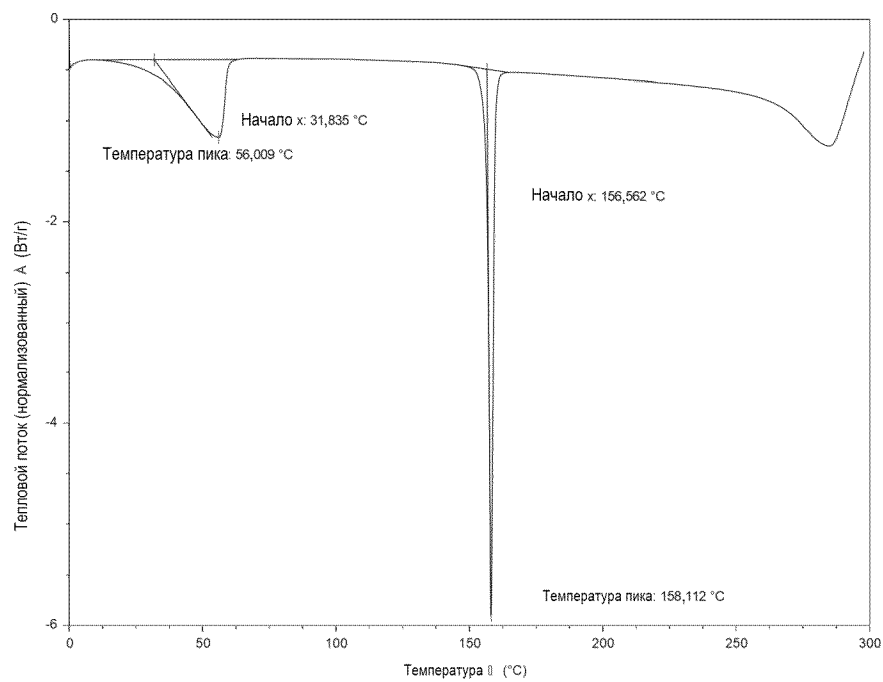
Фигура А2-3. ТГА модификации А-2 примера 1



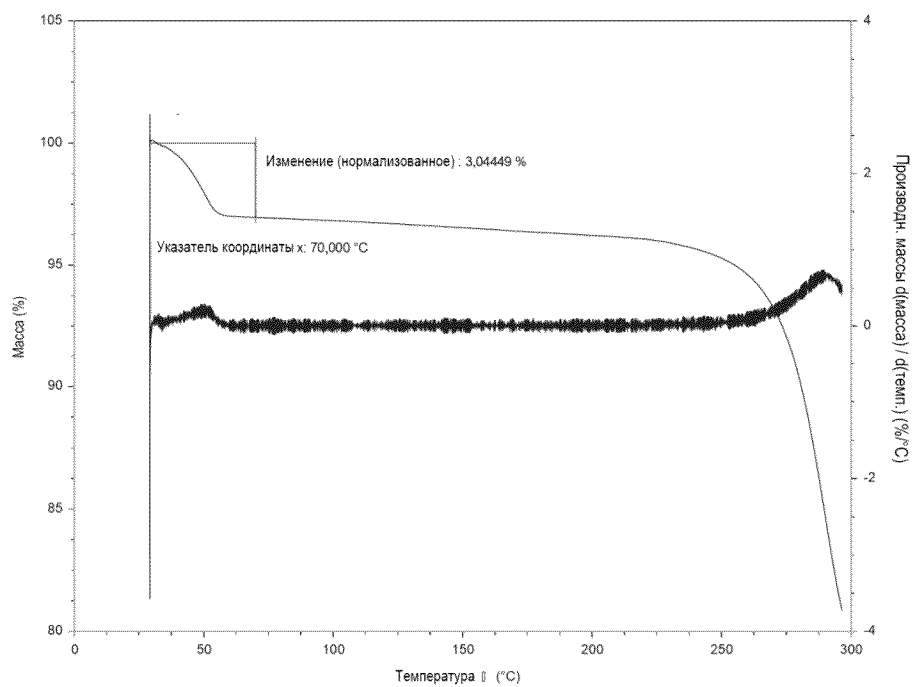
Фигура А3-1. XRPD модификации А-3 из примера 1



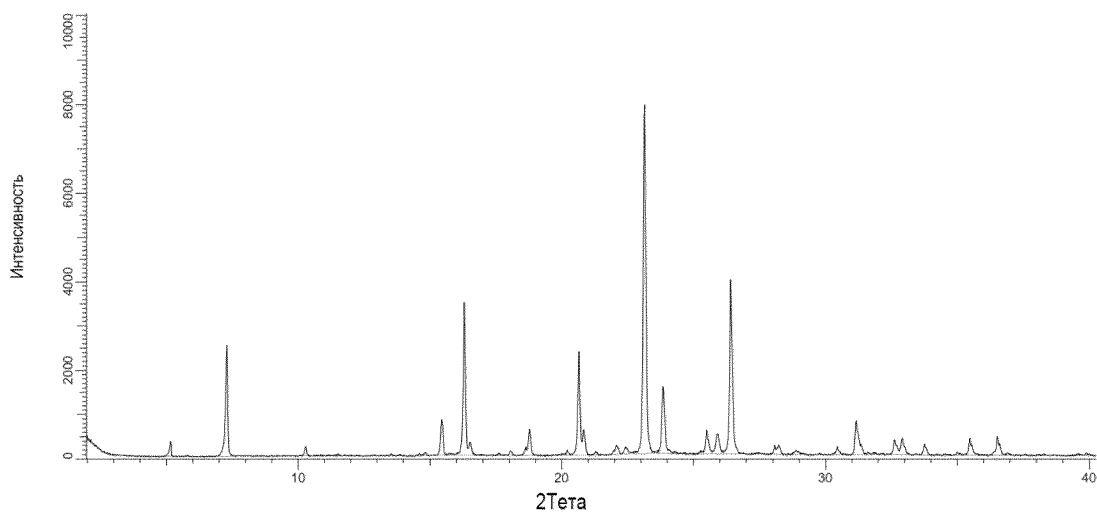
Фигура А3-2. ДСК модификации А-3 из примера 1



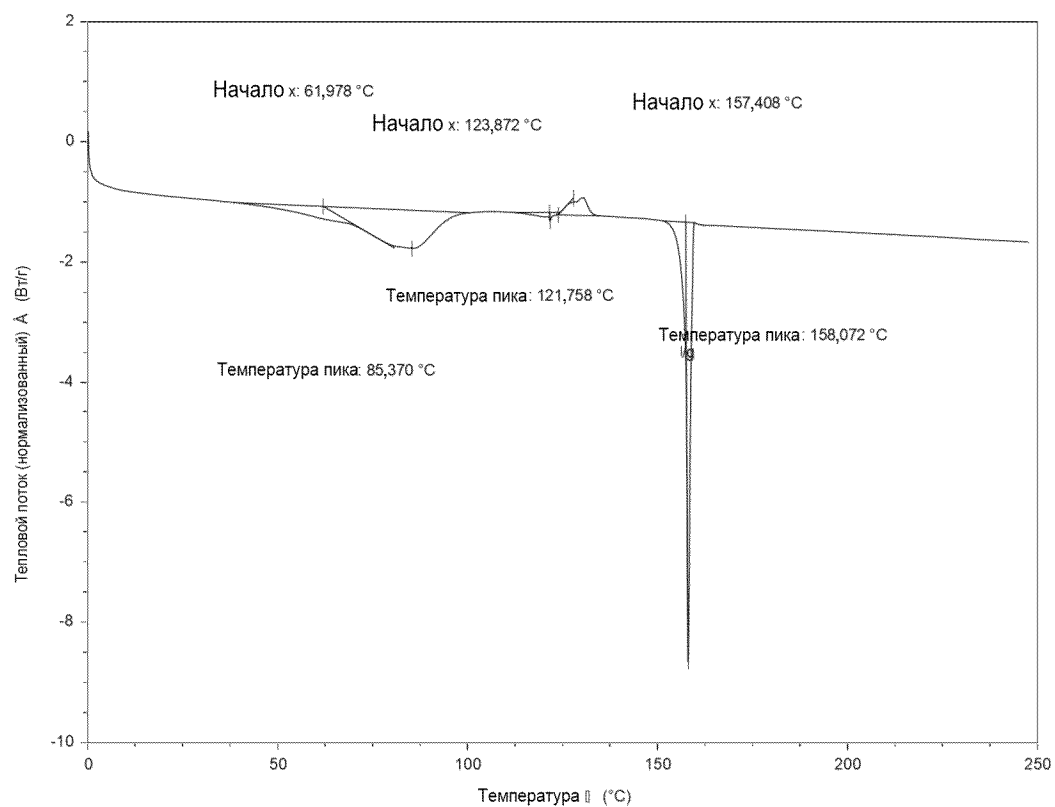
Фигура А3-3. ТГА модификации А-[...] примера 1



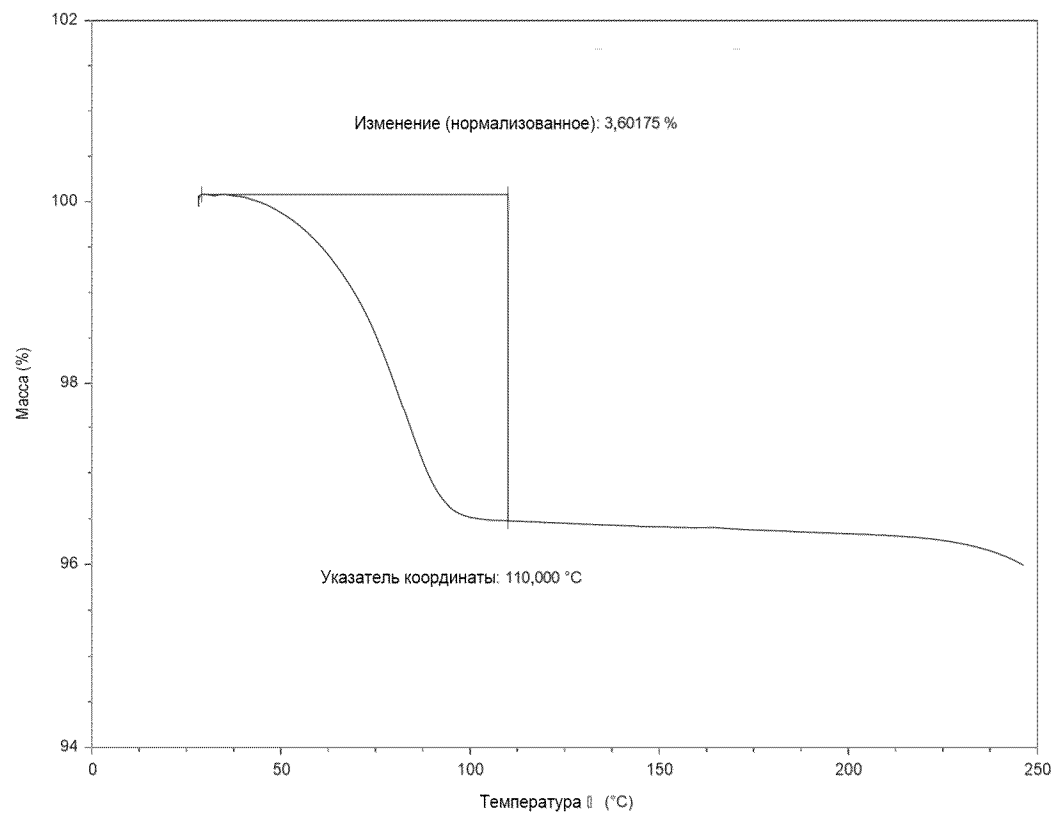
Фигура А4-1. XRPD модификации А-4 из примера 1



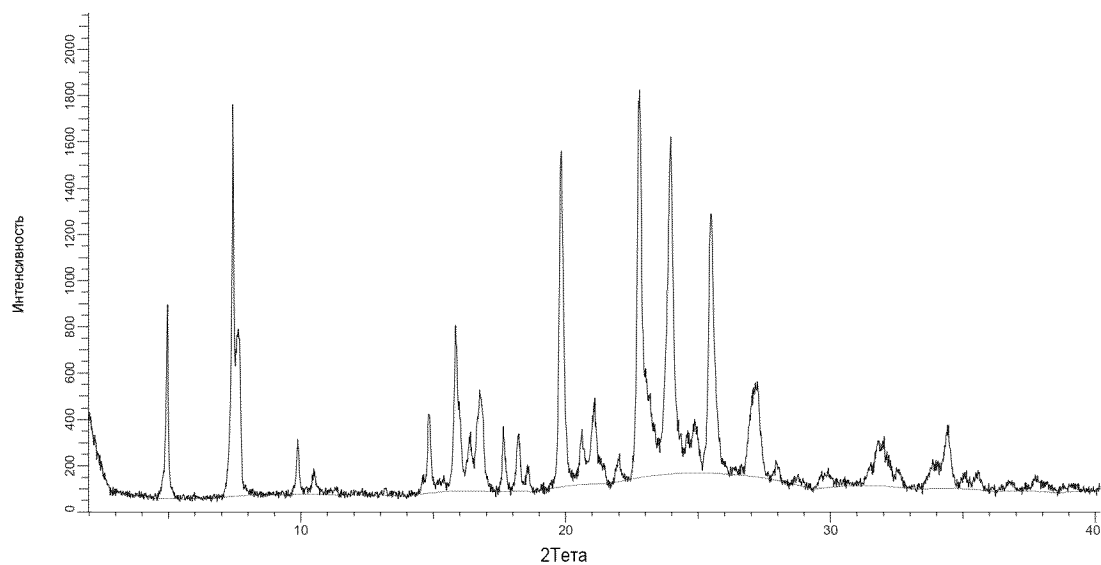
Фигура А4-2. ДСК модификации А-4 из примера 1



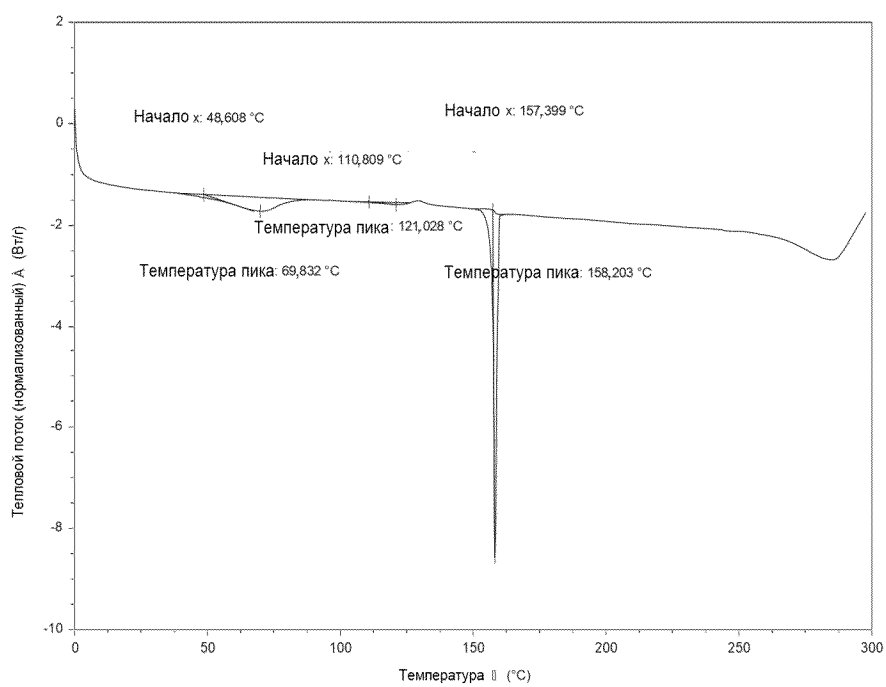
Фигура А4-3. ТГА модификации А-4 примера 1



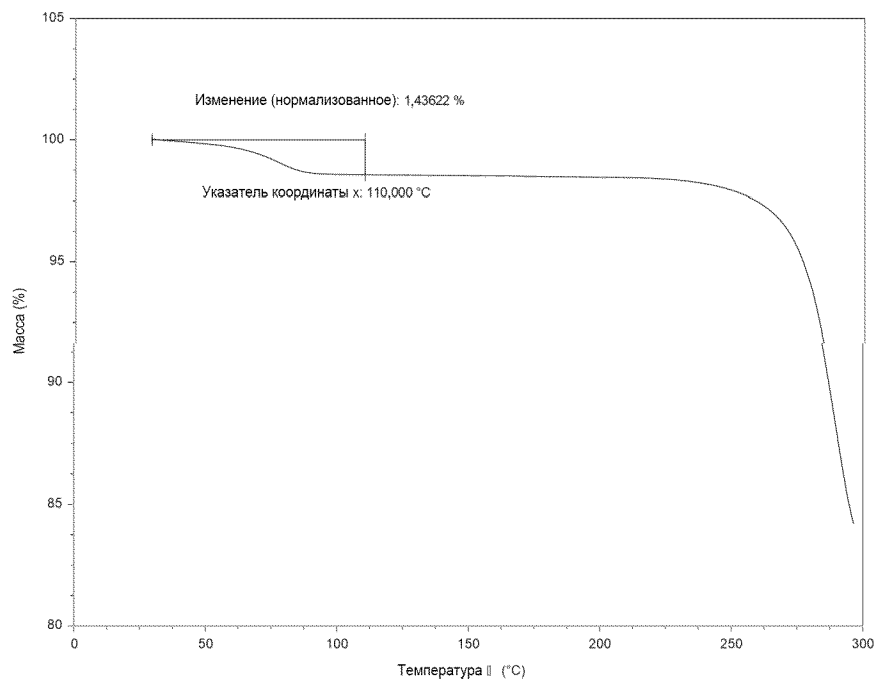
Фигура А5-1. XRPD модификации А-5из примера 1



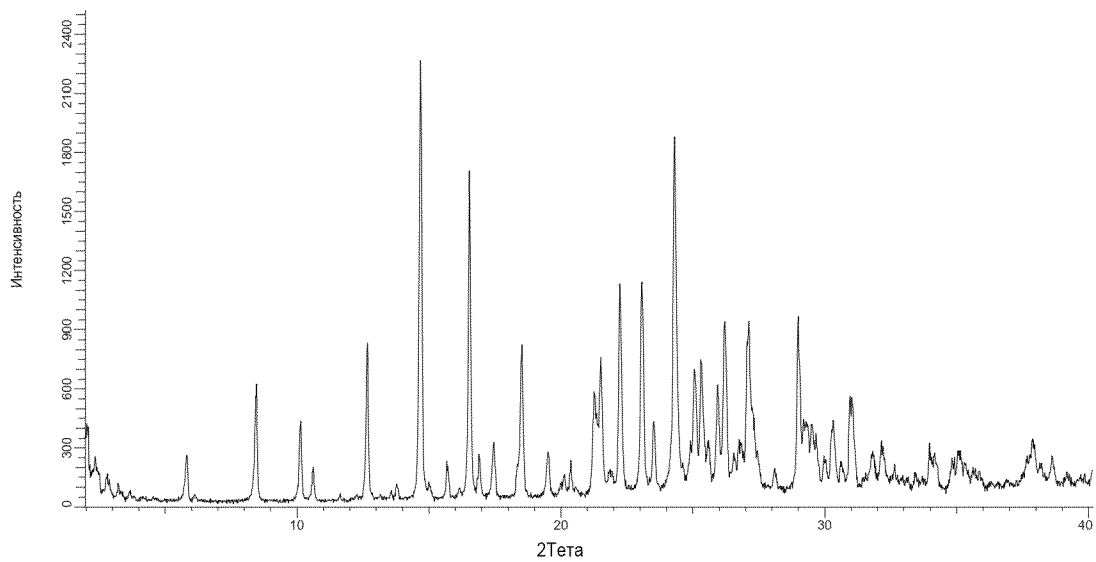
Фигура А5-2. ДСК модификации А-5из примера 1



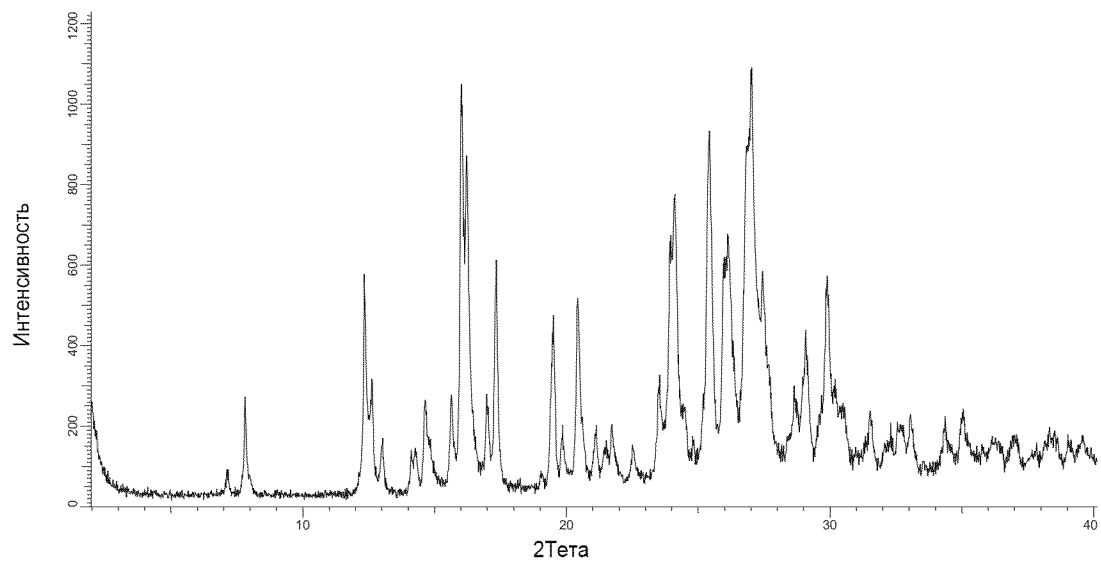
Фигура А5-3. ТГА модификации А-5 примера 1



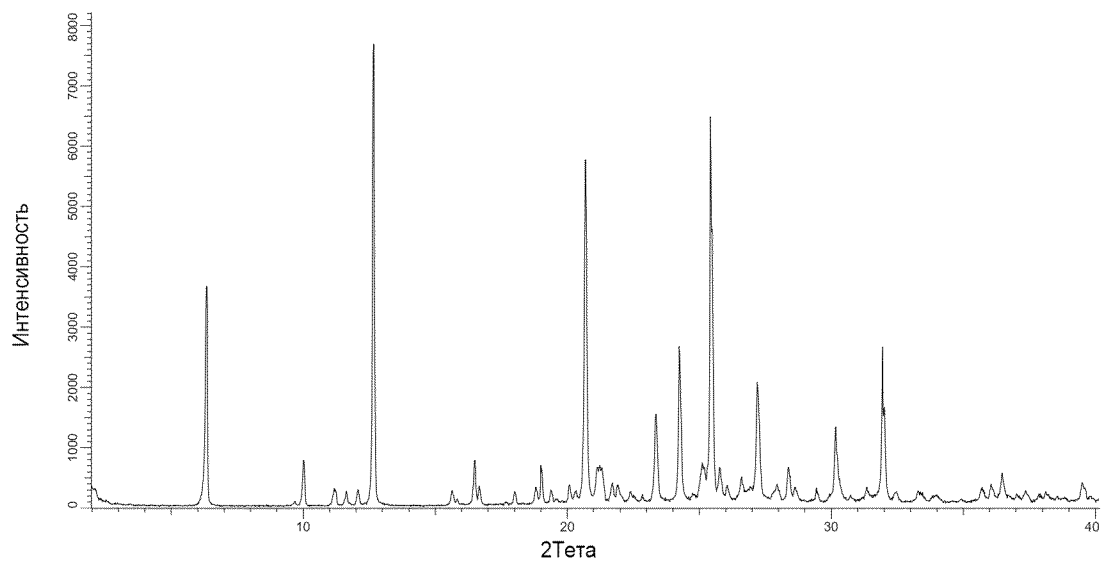
Фигура А6-1. XRPD модификации А-6из примера 1



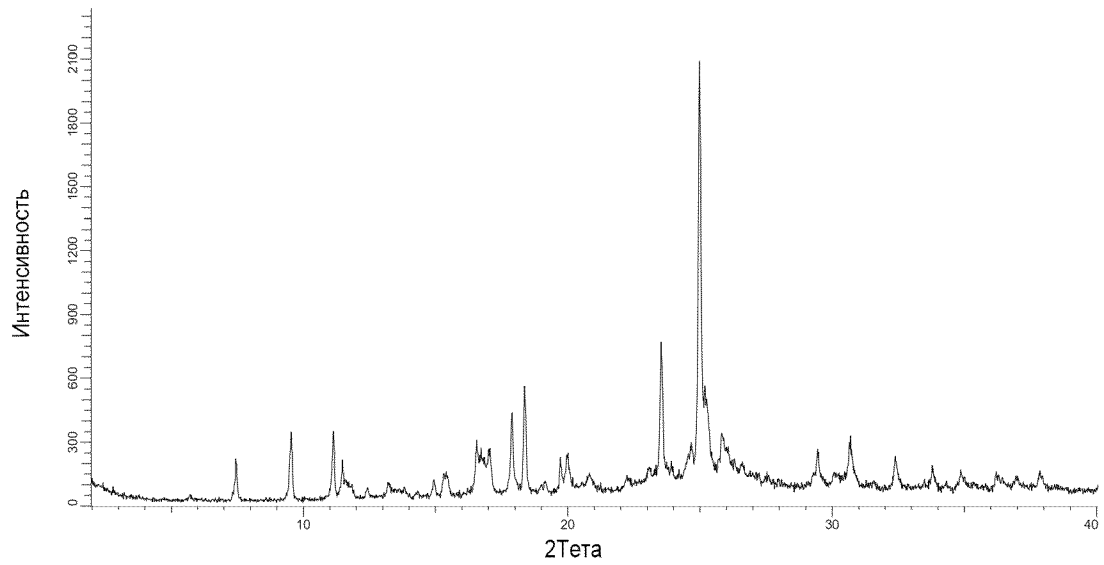
Фигура А7-1. XRPD модификации А-7 из примера 1



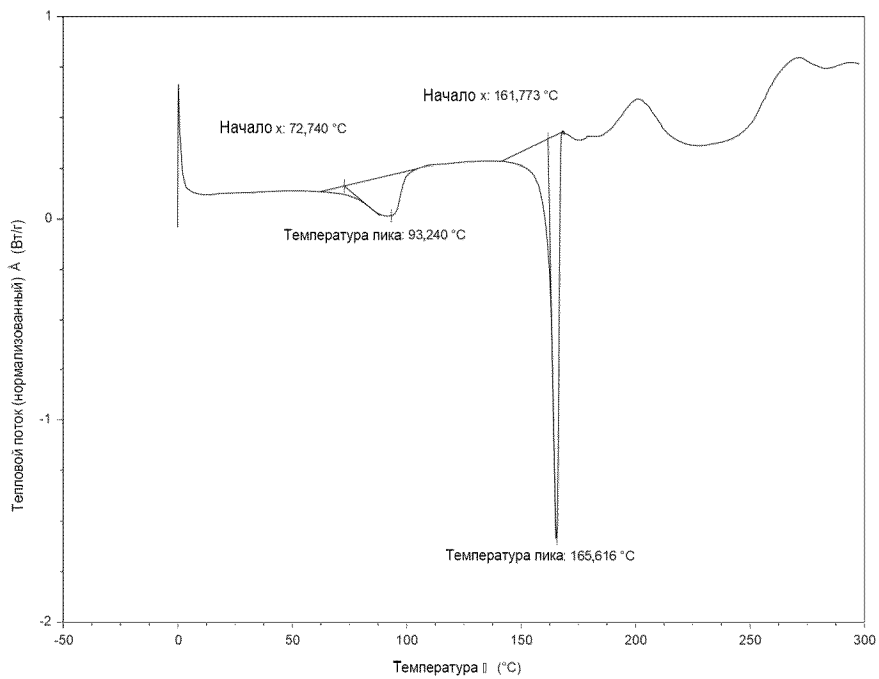
Фигура А8-1. XRPD модификации А-8 из примера 1



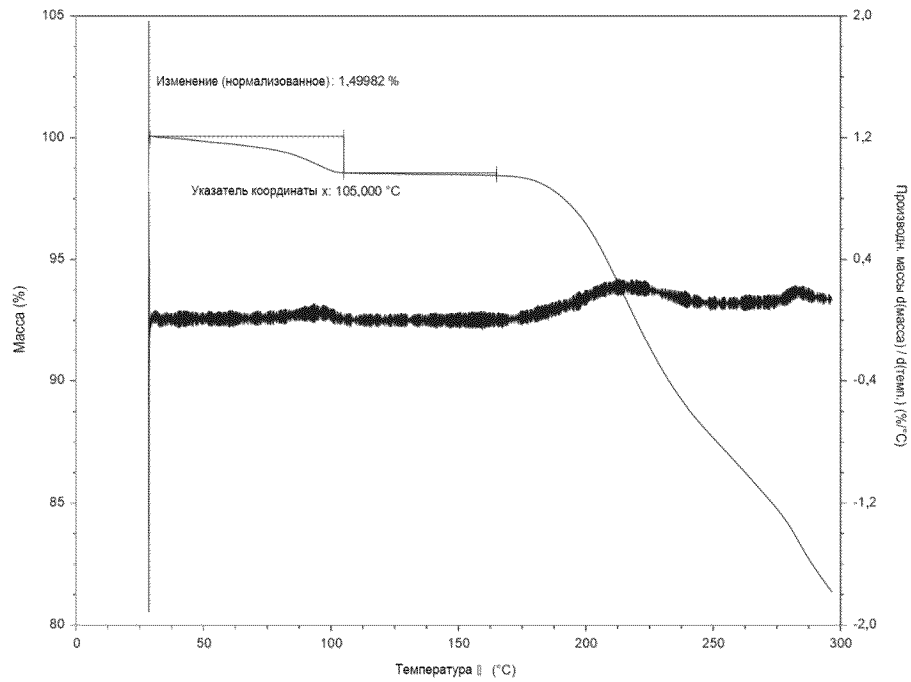
Фигура А9-1. XRPD модификации А-9 из примера 1



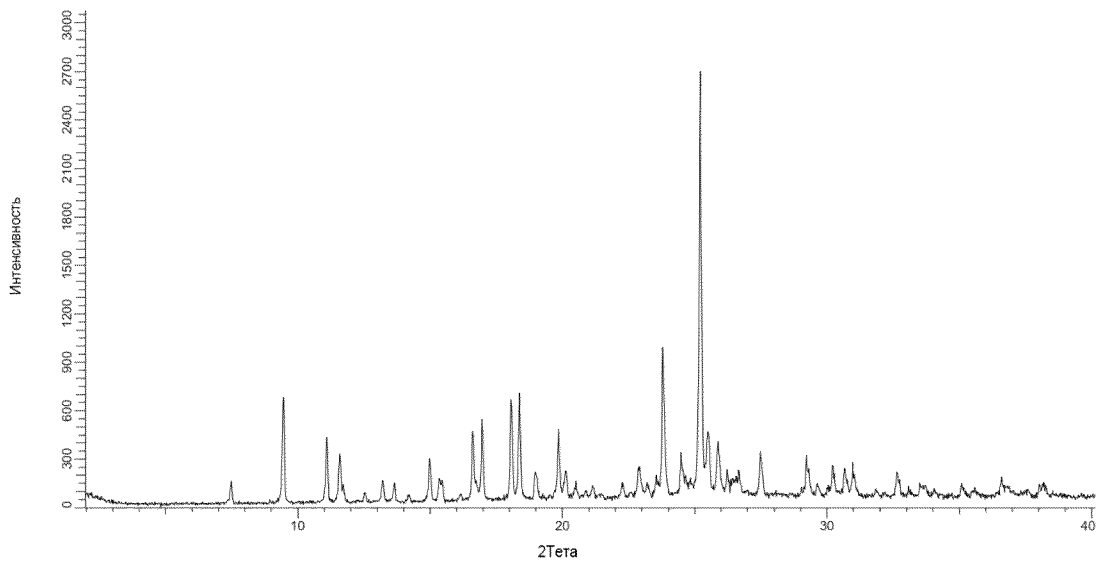
Фигура А9-2. ДСК модификации А-9 из примера 1



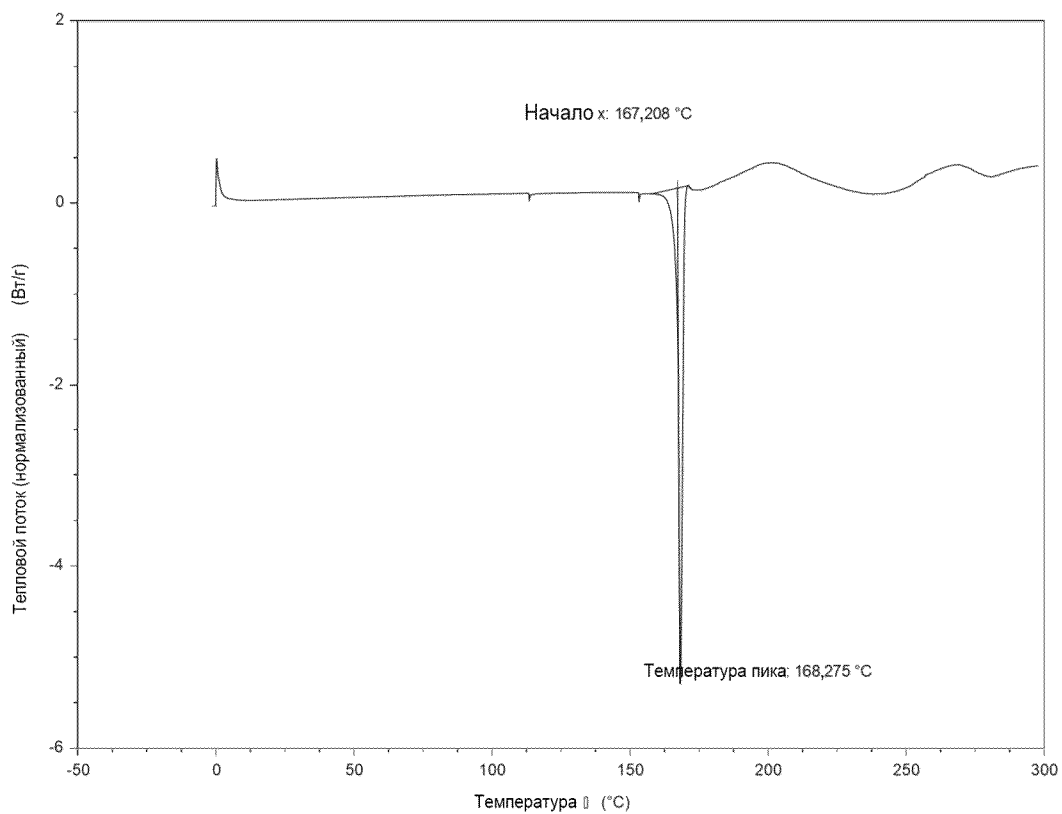
Фигура А9-3. ТГА модификации А-9 примера 1



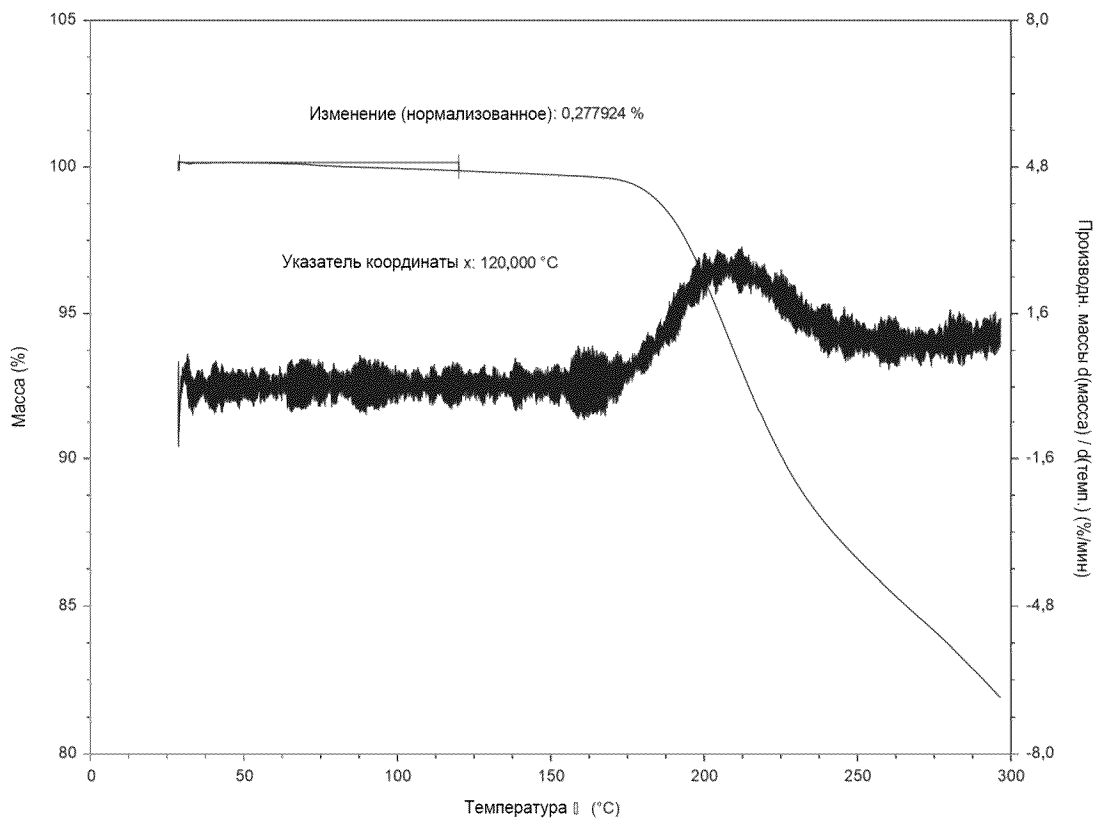
Фигура А10-1. XRPD модификации А-10 из примера 1



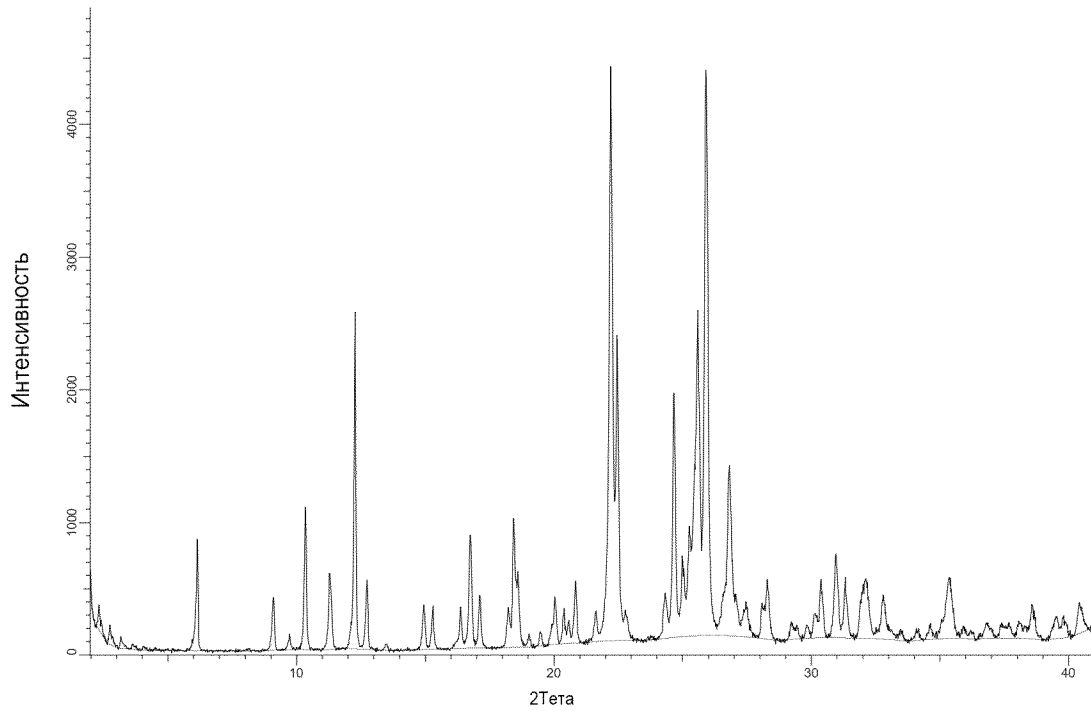
Фигура А10-2. ДСК модификации А-10 из примера 1



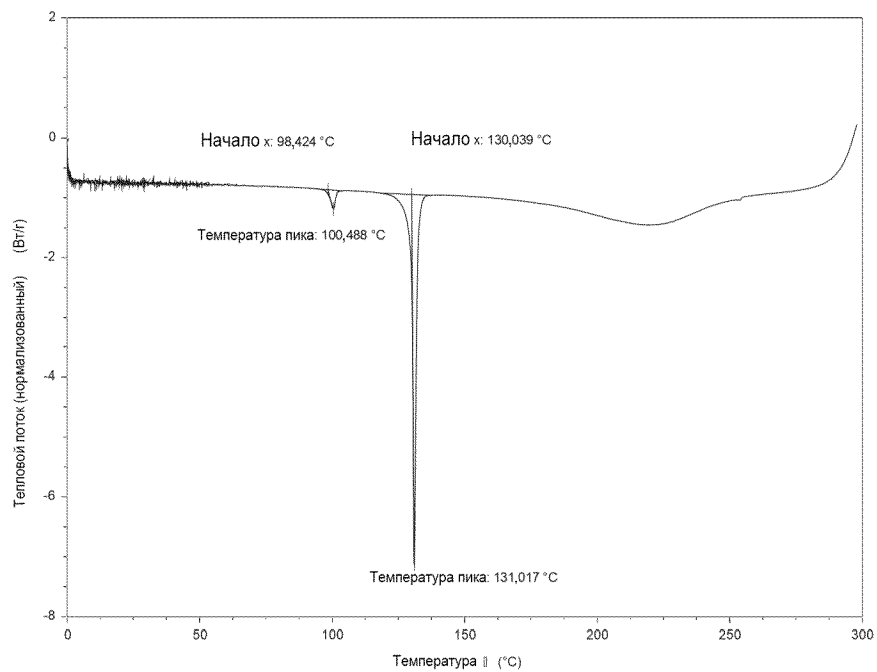
Фигура А10-3. ТГА модификации А-10 примера 1



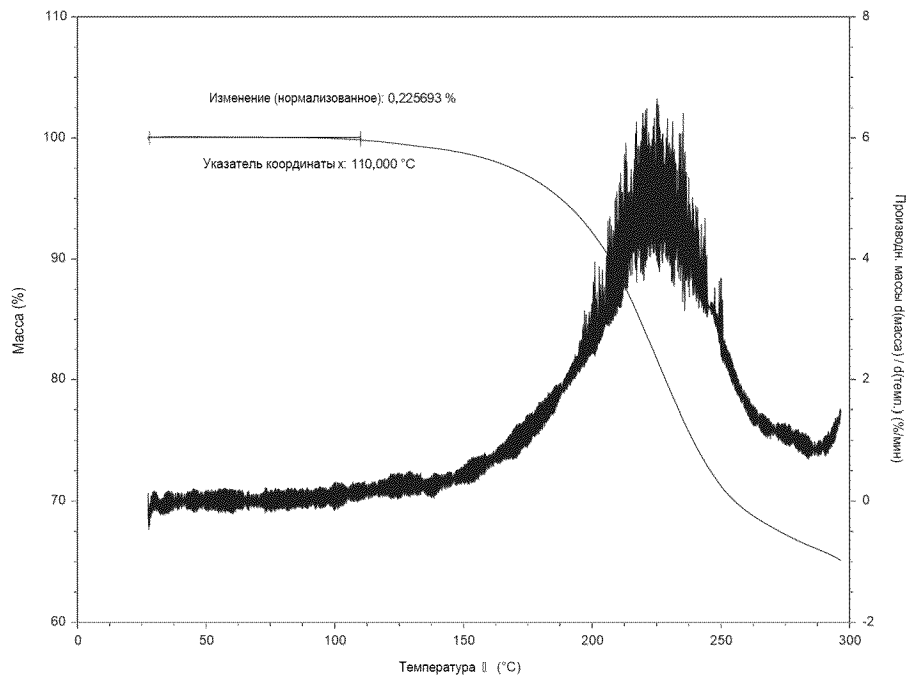
Фигура A11-1. XRPD модификации A-11 из примера 1



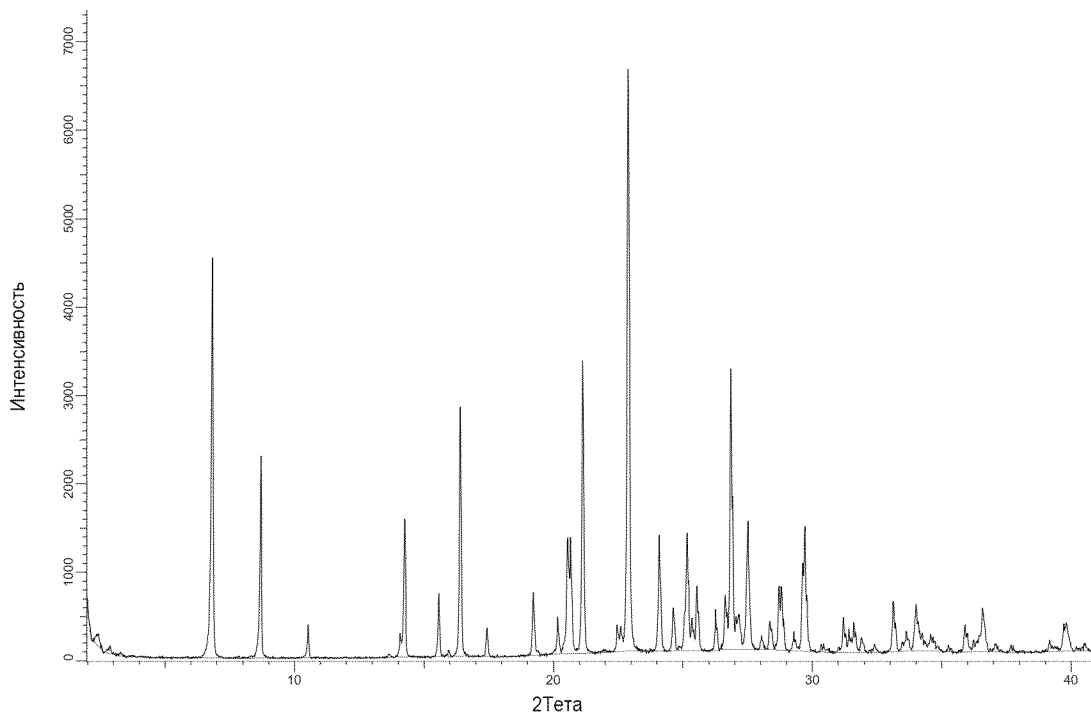
Фигура A11-2. ДСК модификации A-11 из примера 1



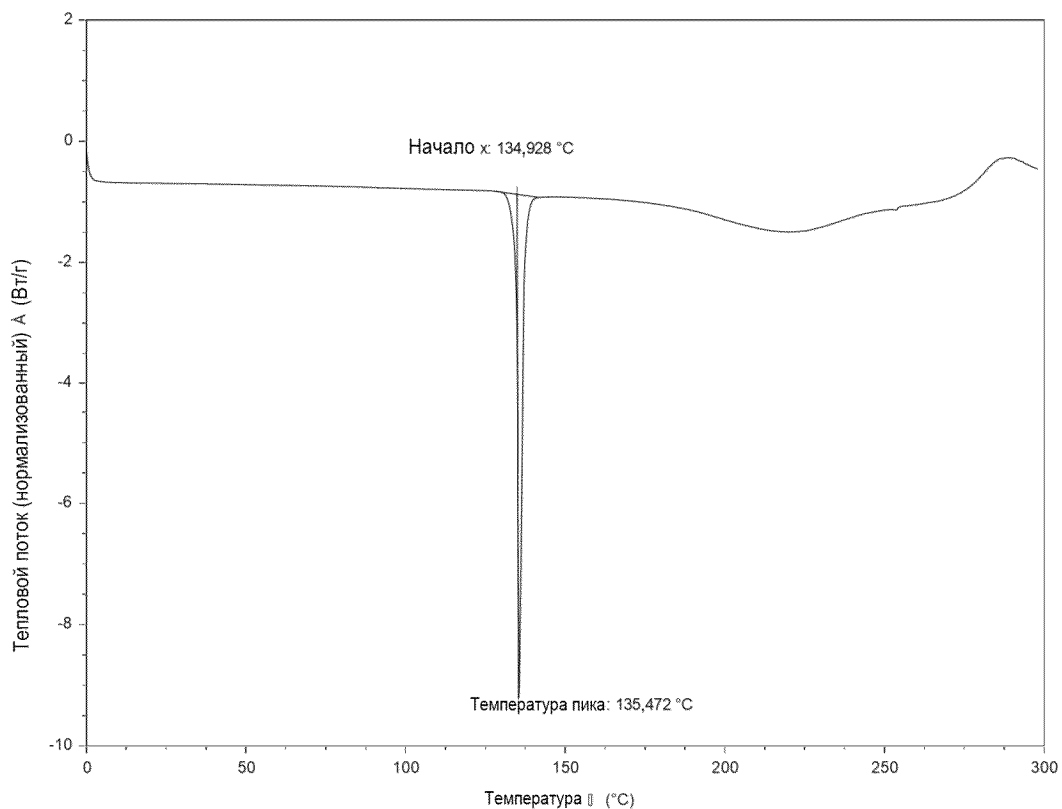
Фигура А11-3. ТГА модификации А-11 примера 1



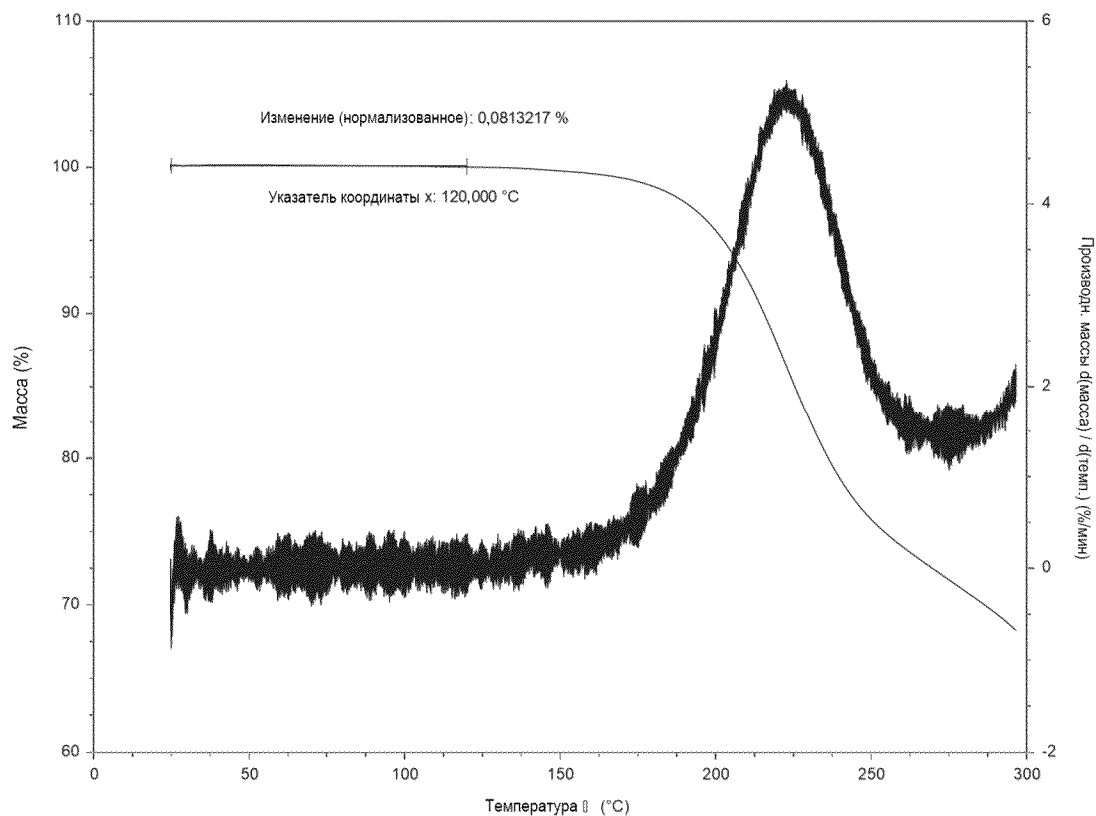
Фигура А12-1. XRPD модификации А-12из примера 1



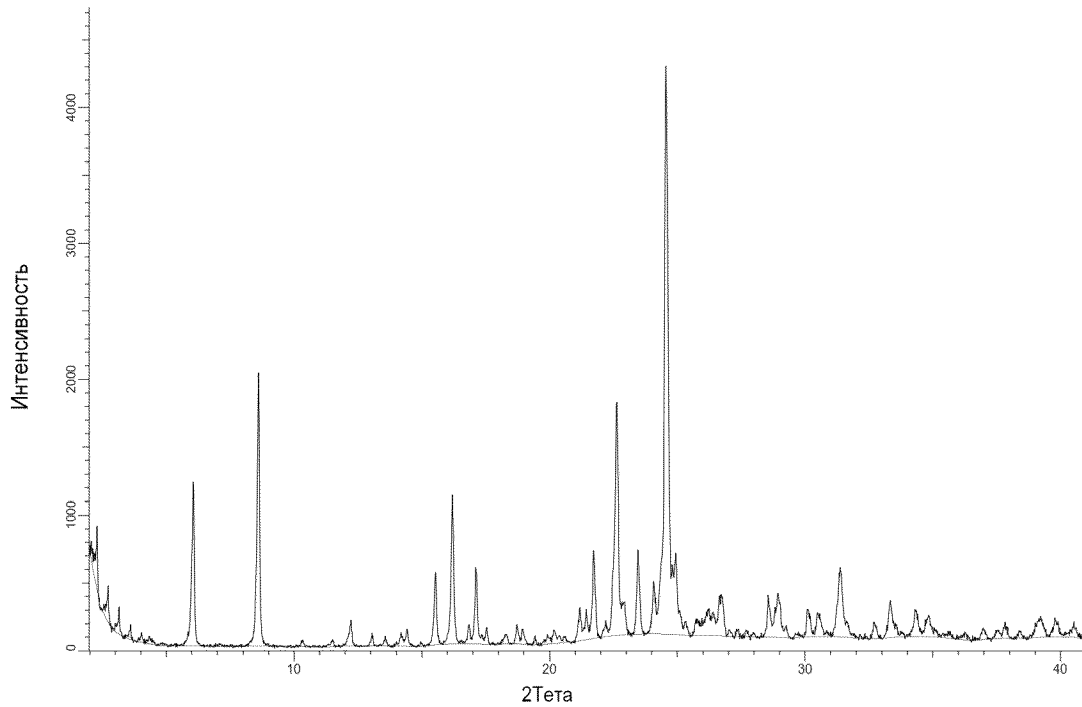
Фигура А12-2. ДСК модификации А-12 из примера 1



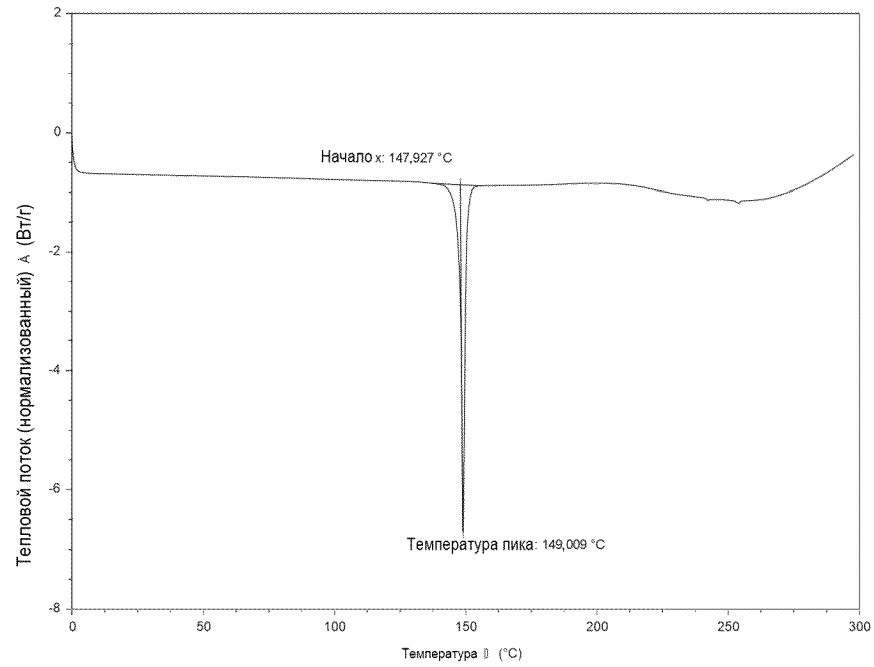
Фигура А12-3. ТГА модификации А-12 примера 1



Фигура А13-1. XRPD модификации А-13 из примера 1



Фигура А13-2. ДСК модификации А-13 из примера 1



17/17

Фигура A13-3. ТГА модификации A-13 примера 1

